

Aus der Klinik und Poliklinik für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten
(Direktor: Prof. Dr. Dr. Martin Herrmann)
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

**Veränderungen des Calcium- und Phosphorgehaltes
in Knochen und Zähnen bei Ratten
unter Einwirkung eines anabolen Wirkstoffes (Dianabol)
• (Tierexperimentelle Studie)**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Würde eines Doktors der Zahnheilkunde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität
Mainz

vorgelegt von
Dieter Loew
Zahnarzt aus Hostenbach

1963

Aus der Klinik und Poliklinik für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten
(Direktor: Prof. Dr. Dr. Martin Herrmann)
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

**Veränderungen des Calcium- und Phosphorgehaltes
in Knochen und Zähnen bei Ratten
unter Einwirkung eines anabolen Wirkstoffes (Dianabol)**
(Tierexperimentelle Studie)

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Würde eines Doktors der Zahnheilkunde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität
Mainz



vorgelegt von
Dieter Loew
Zahnarzt aus Hostenbach

Dekan: Prof. Dr. H. BREDT
Referent: Prof. Dr. A. J. HATTEMER
Korreferent: Prof. Dr. Dr. M. HERRMANN

Tag der mündlichen Prüfung 1. Juli 1963

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. Einführung in die Problematik der Arbeit	2
II. Was verstehen wir unter Anabolismus	9
III. Bemerkungen über den Hormonbegriff, Produktion und Wirkung	10
IV. Spezielle Hormonbetrachtung	14
Die Bedeutung der Nebennierenrinde	14
Die Bedeutung der Glucocorticoide	15
Die Bedeutung der Mineralcorticoide	16
Die Bedeutung der Nebennierenrindenandrogene	17
Wirkungsweise der androgenen Hormone	18
Das Parathormon	21
Die Bedeutung des Kalziums und Phosphors im Organismus	22
Die Wirkung des Parathormons	24
Überproduktion der Parathyreoidea	25
V. Einführung in den experimentellen Teil der Arbeit	26
VI. Eigene Untersuchungen	30
Vorversuch, Versuchsanordnung	30
Statistische Auswertung	33
Ergebnisse des Vorversuches	35
Hauptversuch, Versuchsanordnung	39
Ergebnisse des Hauptversuches	41
Diskussion	49
VII. Zusammenfassung	51
Nachtrag zu den Tabellen	52
VIII. Literaturverzeichnis	64

In Dankbarkeit meinen Eltern gewidmet.

I. Einführung in die Problematik der Arbeit

Die Zahnkaries gehört zu den häufigsten Erkrankungen. Nach LENHOSEK und MUMMERY's Untersuchungen (1) ist sie von 2,9 % im Steinzeitalter bis auf 82,7 % im 18. und 19. Jahrhundert angestiegen, so dass man heute in Europa kaum noch ein kariesresistentes Gebiss findet.

Diese Zahnerkrankung lässt sich bis in die früheste Menschheitsgeschichte und zwar bis ins Mesolithicum zurückverfolgen. EULER (2), SALLER (1) und andere haben sich mit diesen Fragen sehr intensiv beschäftigt und konnten an Schädelfunden die Erkrankung der Zahnhartsubstanz einwandfrei feststellen.

Die älteste Ansicht über die Entstehung der Zahnkaries entnehmen wir chinesisch-babylonischen und ägyptischen Inschriften. In ihnen wird die Auffassung vertreten, dass der nagende, quälende Zahnschmerz durch einen im Zahn fressenden Wurm verursacht wird (3). Noch bis tief ins 18. Jahrhundert glaubte man an die Bedeutung der Würmer für die Entstehung der Karies. Nikolas ANDRY (4) glaubte sogar solche Würmer gesehen zu haben wenn er sie wie folgt beschreibt: "Am Kopf befindet sich ein schwarzer Punkt und sonst ist ihr Körper dünn und länglich". Die lange Zeit geübte Bedampfung kariöser Zähne mit Bilsenkraut fusst teilweise auf dieser Ansicht. In der Hitze und Feuchtigkeit keimen nämlich die Samen des Bilsenkrauts zu weissen Fädchen aus, auf deren Spitze die dunkle Samenhülle als Kopf sitzt. Diese gaben wahrscheinlich den Anlass zu Verwechslungen mit Zahnwürmern (3).

Eine andere Vorstellung finden wir bei Hippokrates, der in seiner Humoralpathologie den Körpersäften eine grosse Bedeutung im Krankheitsgeschehen zuschreibt. Im gesunden Organismus gibt es, wie er glaubt, nur gute Säfte, ausgedrückt in dem Begriff der Eukrasie (gute Mischung), im erkrankten Körper die schlechten Säfte (Dyskrasie). Diese Dyskrasie mit den gestauten, schlechten Säften, ist nach seiner Auffassung die Ursache der Kariesentstehung (4).

Noch viele andere Vorstellungen und Auffassungen lesen wir bei GREVE (5), auf die hier einzugehen zu weit führen würde.

Mit FAUCHARD (5) beginnt aber eine neue Epoche. Mit dem Erscheinen seines zweibändigen Handbuches der Zahnheilkunde und Zahntechnik wird die Geburtsstunde der modernen Zahnheilkunde eingeleitet. Wurde bis zu diesem Zeitpunkt die Karies mehr vom mythologischen Standpunkt her betrachtet, so bahnt sich Mitte des 19. Jahrhunderts mehr die systematische Kariesforschung an. Es war ja auch die Zeit der Mikrobiologie, wo fast täglich neue Bakterien identifiziert wurden und Zusammenhang zwischen Krankheitsbildern und Erregern erkannt wurden. So ist es nicht verwunderlich, dass MILLER (6), ein Schüler Robert KOCHS, die zahnärztliche Forschung unter bakterieller Sicht betrieb. In seinem Buch über die Mikroorganismen der Mundhöhle (7), wo kausale Momente der Kariesentstehung aufgezeigt werden, bringt er als Begründer der chemisch-parasitären Theorie zum Ausdruck: "Die Zahnkaries ist ein chemisch-parasitärer Vorgang, bestehend aus zwei deutlich ausgeprägten Stadien: der Entkalkung, resp. Erweichung des Gewebes und Auflösung des erweichten Rückstandes ..." (8). Das erste Stadium führt er auf die durch Vergärung von Kohlenhydraten entstehenden, organischen Gärungssäuren zurück, die Auflösung des demineralisierten Zahnhartgewebes auf die bakterielle Proteolyse der Grundsubstanz.

Tierexperimentelle, wie auch klinische Untersuchungen bestätigen immer wieder die Tatsache, dass kohlenhydratreiche Kost als kariesauslösender Faktor in Frage kommt. Interessant waren die Untersuchungen von KITE, SHAW und SOGNAES (9), dass nur bei per oraler, kohlenhydratreicher Fütterung, nicht aber bei Verabreichung durch eine Magensonde, Karies auftrat. Es müssten deshalb lokale Faktoren in der Mundhöhle verantwortlich sein und hier u.a. die Retention der Kohlenhydrate sowie der Speichel und seine Zusammensetzung.

Stark angezweifelt wird die MILLER'sche Theorie von EGGERS-LURA (10). Bei seinen Untersuchungen der Enzyme des Speichels und der Zähne gelang es ihm nachzuweisen, dass alle wichtigen Stoffwechselenzyme wie die Phosphatase, Protease, Karbohydrase und

Lipase und vor allem die wichtigen Oxydationsenzyme auch im Speichel anzutreffen sind. Ihre Wirkung als Katalysatoren besteht nun darin, dass sie aufbauende (synthetisierende) und abbauende (hydrolysierende) Prozesse beeinflussen.

Da nun die Zahnbildung ähnlichen Vorgängen unterliegt wie die Knochenbildung, nämlich der Bildung einer organischen, unlöslichen Schmelz-Dentinmatrix, in deren Proteinkettenzwischenräume nachher anorganisches Kalziumphosphat eingelagert wird und da für diesen Mechanismus die Phosphatase wichtig ist, sieht EGGERS-LURA das wesentliche Kariesmerkmal in einer enzymatischen Störung. Ihre Bedeutung für die Zähne wird aus klinischen Bildern sehr verständlich:

1. "Durch reichliche Zufuhr phosphorhaltiger Nahrung und durch eine gleichzeitige, starke Oxydationswirkung, sieht man oft einen Überschuss von den organischen Kalziumphosphatester im Speichel. Diese Phosphatester können durch die Phosphatase hydrolysiert und als anorganisches Kalziumphosphat, als Zahnstein, ausgefällt werden ...".
2. "Umgekehrt wird man während bestimmter, besonders starker Wachstumsperioden wie Pubertät, einseitiger Einnahme phosphor- armer Nahrung, Hinderung der Phosphorabsorption durch Kalzium- überschuss ... beobachten können, dass ein Defizit an labilen Phosphatester im Blut und Speichel entsteht, wodurch die biologische Balance verschoben wird und pathologische Vorgänge zustande kommen (11)".

Eine einseitige, phosphorarme Nahrung wird nach seiner Auffassung (12) zu einem Defizit an organischen Speichelphosphaten führen, wodurch, zusammen mit der allgemein herabgesetzten Oxydationsfähigkeit, die Pufferungsfähigkeit des Speichels abnimmt. Mit der folgenden Anhäufung von Speiseresten und Bakterien in den Kariesprädispositionsstellen geht die Summierung der Phosphatasen und Proteasen parallel, die vermehrtes, organisches Phosphat fordern. Fehlen nun diese Phosphatester im Speichel, so sollen nach EGGERS-LURA (13) die Phosphatasen den organischen Phosphor des Schmelzes angreifen.

Zusammenfassend ergibt sich nach EGGERS-LURA folgende Karies-
theorie:

1. Phosphorarme Ernährung und schlechte Gewebsventilation führen zu mangelnden, leicht hydrolysablen Phosphatestern.
2. Mangelnde Oxydationsfähigkeit führt zu einer herabgesetzten Reinigungsfähigkeit des Speichels, wodurch es zur Anhäufung von kohlenhydratspaltenden und proteolytischen Bakterien kommt.
3. Die dadurch hervorgerufene Phosphatasen- und Proteasenkonzentration greift dann aus Mangel an organischen Speichelphosphaten das organische Schmelzphosphat an.

EGGERS-LURA bezeichnet den Kariesprozess als einen umgekehrten Ossifikationsprozess. Zuerst treten die Phosphatasen auf, lösen die anorganischen Bestandteile auf und anschliessend treten die proteolytischen Enzyme in Aktion. Die Folge ist dann die Erweichung des gesamten Zahnorgans, dass im Zusammenfall der gesamten Zahnstruktur endet.

Während frühere Autoren meist von der Avitalität des Schmelzes überzeugt waren, glaubte FORSHUFVUD (14) 1941 an Hand von tier-experimentellen Studien die Vitalität des Schmelzes nachgewiesen zu haben. Karies, oder mit seinen Worten "Ulcus dentium" (15) ist eine Stoffwechselstörung. Von der Pulpa via Dentin und entlang der interprismatischen Substanz erfolgt bei Rissen, Sprüngen und grundsätzlich allen Läsionen der Schmelzoberfläche ein Plasmaaustritt, der den Spalt verschliesst und durch spätere Kalzifikation auf dem selben Weg den Defekt abheilt. Ist diese reparatorische Leistung des Schmelzes gestört, dann resultiert eine offene Wunde, daraufhin die bakterielle Invasion, das "Ulcus dentium".

In den letzten Jahren ist sehr stark die RHEINWALD'sche Korrosionstheorie (16) diskutiert worden. Sie besagt, dass durch elektrische Ströme die mineralische Zahnschmelzsubstanz zerstört wird,

deren charakteristisches Bild mit dem der initialen Schmelz-karies grosse Ähnlichkeit hat. Sie beruht auf zwei Tatsachen (17):

1. Auf der experimentell, durch elektrische Schwachströme zustande gekommenen kariesähnlichen Schmelzzerstörung.
2. Auf remineralisationsstörungen in der Zahnschubstanz, die von der reparatorischen Fähigkeit des Speichels abhängt.

Die Zahnkaries wird als Zerstörungsvorgang durch den elektro-physikalischen Prozess der Korrosion von RHEINWALD aufgefasst, der dann einsetzen und wirken kann, wenn die physiologisch in der Mundhöhle vorhandene, reparatorische Fähigkeit gestört ist.

Nachuntersuchungen und histologische Auswertung der Ergebnisse des Mainzer-Kariesforschungsinstituts (18) bestätigen zwar auch die Zahndefekte, aber bei ihren makroskopischen und mikroskopischen Betrachtungen zeigen sich doch kariesuncharakteristische Bilder.

Das Kariesproblem lässt sich in seiner Polyätiologie auch von Seiten der Ernährung beleuchten. Statistische Zusammenstellungen von EULER (19), MEYER (20) u.a. zeigen eine auffallende Zunahme der Kariesanfälligkeit seit dem 18. Jahrhundert. Von diesen und vielen anderen Autoren wird die Abkehr von der ursprünglichen, einfachen Lebensweise und bessere Ernährungsweise als Ursache für die Kariesfrequenz angesehen. Sie ist die Gegenleistung, die die Menschheit für die Annehmlichkeit der Zivilisation zahlen musste.

KLUSSMANN (21) beschreibt sehr eindrucksvoll in "Gebissverfall- und Ernährung" die Folgen die die Zivilisation mit sich brachte: " ... andererseits kann aber kein Zweifel darüber bestehen, dass das Ausmass dieser Schäden bei den zivilisatorischen Völkern grösser ist und die Ursache dafür müssen wir in der grösseren Naturferne, der geringeren Sonnenbestrahlung, dem kürzeren Aufenthalt in der frischen Luft und ausserdem auch in der Veränderung der Nahrung suchen, die mit jeder Zivilisation einhergeht".

Durch tierexperimentelle Fütterungsversuche mit Mangelkost konnte PROELL (22) an Zähnen von Hunden und vor allem an den dauernd nachwachsenden, unteren Rattenschneidezähnen nahezu die gleichen Strukturveränderungen erzeugen, wie sie bei den menschlichen Zähnen schon fast zur Regel geworden sind. Nach seiner Auffassung stellt die meist alimentär bedingte Störung im Aufbau der Zahnhartsubstanz die genetisch primäre Ursache der Zahngewebsschädigung und Entmineralisierung des Schmelzes und Dentins dar. Er spricht sich damit auch für eine Causa interna aus und sieht die MILLER'sche (6) chemisch-parasitäre Entkalkung als sekundäre Begleiterscheinung.

HERRMANN und CREMER (23) bestätigen ebenfalls tierexperimentell die Kariesdisposition in Abhängigkeit von der Ernährung. Sie ernähren in 2 - 5 Generationen Albino-Ratten mit kariogener Kost und vergleichen in histologischen und chemisch-analytischen Untersuchungen die Zähne mit unbehandelten und normalkostgefütterten Tieren.

MELLANBY (24) und andere konnten experimentell ebenfalls durch Änderung der Zusammensetzung der Nahrung den Kariesbefall an Hundezähnen zeigen. Sie wies vor allem auf die wichtige Bedeutung des Vitamin D hin. Fehlt dieses Vitamin in der Nahrung des Muttertieres während der Trage- oder Sägezeit, so werden die Milchzähne und im gewissen Grade auch das bleibende Gebiss unvollständig mineralisiert. Auf die gleichen Ergebnisse weist auch PROELL (22) hin bei seinen tierexperimentellen Untersuchungen in Bezug auf Vitamin C- und D-Mangel.

In wie weit sich der Speichel am Kariesgeschehen mitbeteiligt führte schon zu vielen Untersuchungen, aber eine endgültige, abschliessende Klarheit gibt es noch nicht. Versucht doch jede Theorie sich durch Einzelergebnisse der Speichelfunktion zu untermauern und macht sich gerade die genehmsten Annahmen zu eigen. So häufen sich bei EGGERS-LURA (10) an den Kariesprädispositionsstellen Phosphatasen und Proteasen an, die bei Fehlen der organischen Phosphatverbindungen im Speichel den Schmelz angreifen, RHEINWALD (16) macht die elektolytische Wirkung des Speichels für den Korrosionsprozess der Karies verantwortlich, und viele andere wollen in der Qualitätsveränderung

des Speichels ein kausales Moment sehen.

Sieht man von all diesen theoriebetonten Einflüssen ab, so sprechen doch einige wichtigen Momente des Speichels im Kariesgeschehen mit.

1. Der bekannte Spül- und Reinigungseffekt des Speichels macht sich deutlich im verminderten Kariesverfall der unteren Frontzähne bemerkbar (25).
2. Die durch Speicheldrüsenextirpation erzeugte Xerostomie bei Ratten zeigt eine höhere Kariesanfälligkeit als bei normalen Tieren (26).
3. Von vielen Autoren wird dem Rhodanidgehalt des Speichels eine bakterizide Wirkung zugesprochen (27).

Bekanntlich besteht der Zahn aus einem organischen Grundgerüst, in das die anorganischen Mineralien eingebaut werden. Das organische Grundgerüst dürfte zu den Pseudokeratinen (28)-zu rechnen sein. Elektronenmikroskopisch zeigt es einen fibrillären Charakter, in dessen Netzwerk die Apatitkristalle eingebaut sind.

In dieses faserige, organische Grundgerüst werden nun die Mineralkristalle eingebaut. Je zahlreicher sie eingelagert sind, um so dichter ist das Gefüge. Diese Mineralien, in der Hauptsache Phosphor und Kalzium, müssen in hinreichender Menge zur Verfügung stehen sonst treten die bekannten Anzeichen der Hypoplasie in Schmelz und Dentin auf (29). Je nach Entwicklungs- und Verkalkungsstufe können wir von der Anlage bis zum vollendeten Zahndurchbruch zwei Perioden unterscheiden. Histologisch lässt sich sehr deutlich die intrauterine Bildungsperiode durch den Abschluss eines s.g. Geburtsringes mit besonders ausgeprägtem Retziusstreifen im Schmelz und durch die OWENS'schen Konturlinien im Dentin feststellen. Diese intrauterine Hartsubstanz ist in der Regel am meisten mineralisiert, was wohl darauf zurückzuführen ist, dass in der Schwangerschaft der kindliche Organismus seinen Ansprüchen zu Folge dem mütterlichen Organismus die nötigen Aufbaustoffe

abverlangt. Es wird also nur eine genügende Bereitstellung entsprechender Mengen von Kalk und Phosphor den mütterlichen Organismus vor allzu grossen Kalkverlusten bewahren. Die Senkung des Blutkalziumspiegels in der zweiten Hälfte der Schwangerschaft wird von vielen Autoren (30) als erhöhter Kalkbedarf der Frucht angesehen. WISHARD (31) fand, dass die negative Kalziumbilanz in der Schwangerschaft fast immer die Regel ist und sieht darin den Grund für eine herabgesetzte Kariesresistenz der Schwangeren.

Die postnatale Periode mit ihrer intraalveolären und extraalveolären Entwicklungsphase zeigt sich sehr deutlich in ihrem histologischen Bild, wenn durch irgendwelche Mangelernährungen der normale Aufbau und Entwicklungsprozess gestört wird. Verläuft also die intrauterine Zahnbildung fast störungsfrei, so können im postnatal gebildeten Schmelz und Dentin gegen Verkalkungsstörungen sehr leicht abgelesen und sogar in ihrer Bildungsphase- und zeit zurückdatiert werden.

Jegliche Verkalkungsstörungen wie Rachitis, Tetanie, Sommerdiarrhöen ... prägen unverkennbare Merkmale der Hartsubstanz auf.

Beobachtungen von A.J. HATTEMER (32) über erhöhte Kariesanfälligkeit von Kindern die an Anorexia mentalis litten und Versuche zur Beeinflussung dieses Krankheitsbildes mit einem anabolen Wirkstoff gaben Anlass, die Frage einer möglichen Verbesserung der Mineralisation von Zähnen und Knochen durch einen solchen Wirkstoff tierexperimentell zu klären.

II. Was verstehen wir unter Anabolismus

Der Begriff Anabolismus und sein Gegenteil, der Katabolismus, spielen in der Medizin eine wichtige Rolle.

Findet eine Vermehrung der protoplasmatischen Körperzellen und der Knochensubstanz statt, dann sprechen wir vom Wachstum d.h.

von einem anabolen Prozess. In dem ständigen An- und Abbau übertrifft im wachsenden Organismus der Anbau. Klinisch zeigt sich dies in den verschiedensten Ausdrucksformen. Es werden zunächst mehr Energieformen aufgenommen, die Auswertung ist günstiger und die Ausscheidungsprodukte sind geringer und minderwertiger. Optisch gesehen ist die Folge eine ständige Zunahme an Grösse und Gewicht, die biochemisch durch verbesserte Stoffwechselauswertungen bestätigt werden. Wir finden eine verbesserte Stickstoffretention, die zur erhöhten Proteinsynthese führt, aber gleichfalls auch deutliche Retentionen an Elektrolyten, Wasser und Mineralien, wodurch eine verbesserte Festigung des Skelets herbeigeführt wird. Dieses Wachstum ist aber kein ewiger Prozess, sondern geht der Entwicklung parallel d.h. der morphologischen Differenzierung, Spezialisierung und Selbstständigkeit der einzelnen Körperteile. (33)

Beim wachsenden Organismus finden wir eine deutlich verminderte Stickstoffausscheidung. Diese erhöhte Stickstoffretention benötigt der Organismus zur Eiweissynthese für die Bildung neuer Zellen und Ausbau der angelegten, latenten Keimdispositionen. Durch Eingreifen des endokrinen Systems wird das Wachstum reguliert. Damit das Längenwachstum aber nicht unendlich lang anhält und die figürliche Gestaltung einen harmonischen Abschluss findet, schalten sich die Hormone ein (33).

III. Bemerkungen über den Hormonbegriff, Produktion und Wirkung

Unter dem Begriff Organismus, fassen wir alle Organe zusammen. Dabei soll jedoch nicht die Addition einzelner Teile unter einem Gesamtbegriff verstanden werden, sondern die funktionelle Koordination die einem strengen Regulationsmechanismus untersteht. Wie sieht nun der Zusammenhang einzelner, in sich abgeschlossener Organe aus?

Zur Steuerung und sinnvollen Abstimmung stehen dem Organismus zwei Wege zur Verfügung: der humorale und der neurale.

Dort wo es auf Schnelligkeit der Übertragung einer Erregung oder Hemmung ankommt, untersteht die Leitung dem Z.N.S., wo dagegen die Dauerwirkung in Vordergrund steht, z.B. zur Beeinflussung von Stoffwechselprozessen oder zur Aufrechterhaltung von Struktur und Leistungsbereitschaft der Zellen oder zur Konstanterhaltung irgendwelcher "inneren Zustände" unterliegt diese Aufgabe dem hormonellen System.

Demnach sind Hormone Wirkstoffe, die im Gegensatz zu den Vitaminen, die entweder ganz oder in Vorstufen aufgenommen werden müssen, im Organismus selbst gebildet werden und zwar in, für jedes Hormon spezifischen, Zellen. Wir bezeichnen diese Zellen als endokrine Drüsen, den Vorgang als innere Sekretion und das Produkt als Inkret.

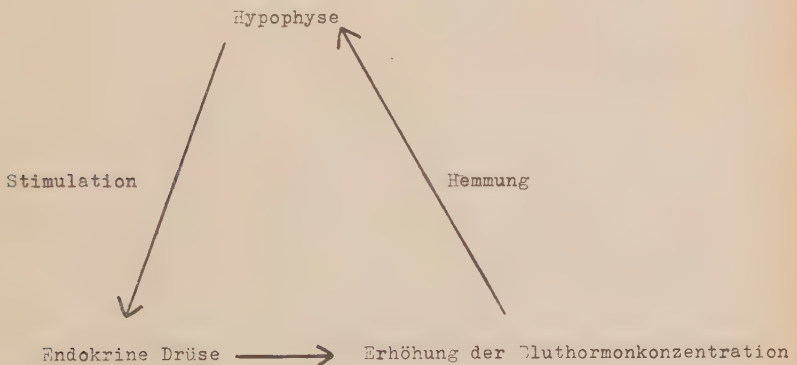
In den meisten Drüsen gehen Produktion und Ausschüttung parallel bis auf Bruchteile des 24 Stunden Bedarfs (33), der in Form von Granula gespeichert wird. Eine Ausnahme bildet die Schilddrüse, die Thyroxin in Form von Kolloiden extrazellulär speichert.

Für das Zustandekommen der Hormonwirkung bedarf es noch der jeweiligen Hormonkonzentration und der Ansprechbarkeit des Erfolgsorgans.

Bei der Betrachtung der Produktion der einzelnen Drüsen fällt auf, dass jede endokrine Drüse ein Inkret erzeugt, dass nur auf eine ganz bestimmte Funktion hinzielt. Das Pankreas z.B. reguliert mit seinem Insulin den Glukosespiegel im Blut, das Parathormon hält den Kalziumspiegel konstant, die Nebennierenrinde reguliert den Elektrolythaushalt und springt bei einer Energieverarmung mit den Glucocorticoiden durch Gluconeogenese aus Eiweiss und Fetten ein, die Schilddrüse lenkt den Stoffwechselumsatz und übt, wie die Hypophyse, einen Einfluss auf das Wachstum und die Entwicklung aus. Die übergeordnete Regulation übernimmt die Hypophyse und stimuliert mit ihren glandotropen Hormonen die von ihr abhängigen Drüsen. In der neuesten Zeit kommt man immer mehr von dem Primat der Hypophyse ab und

stellt den Hypothalamus primär in den Vordergrund, da enge Wechselbeziehungen zwischen Mittelhirn und Hypophyse festgestellt werden konnten (34).

Zur Vermeidung unphysiologischer Stimulationen besteht von Seiten der betroffenen, endokrinen Drüsen durch Rückkoppelung ein sinnvoller Selbstregulationsmechanismus. Dabei wirkt der von einem Apparat erzeugte Vorgang gleichzeitig hemmend auf seinen Stimulator. Dadurch wird ein bestimmter Zustand erreicht, bei dem Ursache und Wirkung einen geschlossenen Kreis bilden. Die Sekretion des steuernden Hypophysenvorderlappens wird durch die Konzentration des gesteuerten Erfolgsdrüsenhormons im Blut reguliert.



Im Zusammenhang mit den hormonalen Störungen im Gesamtorganismus wurden auch Einflüsse des inkretorischen Systems auf Zahnentwicklung, Zahndurchbruch und Karies beobachtet. HODGEBROOM (35) gab schon 1937 eine recht eingehende Zusammenstellung über den Einfluss der inneren Sekretion auf Zahn und Kiefer an. So sollen bei Hypothyreose und toxischer Struma Karies vorherrschend sein. Betreffs der Unterfunktion ist auch bekannt, dass sie zu verzögertem Zahndurchbruch und zu Stellungsanomalien führt (36). Auf die Bedeutung des Parathormons, auf die vor allem ERDMAN (51) und ALBRIGHT (55) schon frühzeitig hingewiesen haben, wird weiter unten eingegangen.

Weiter sollen sogar Gonadenstörungen mit Störungen des Kalziumstoffwechsels und florider Karies einhergehen. BIEDEL (37) ist davon überzeugt, dass eine gewisse hormonale Dysfunktion in der Schwangerschaft mit Beeinträchtigung des Kalzium-Phosphor-Gleichgewichts einhergeht, deren Folge eine gesteigerte Kariesfrequenz sei.

Die Zusammenhänge zwischen Hypophyse und Gebiss wurden nicht nur unter zur Hilfenahme von Tierversuchen studiert, sondern auch von der Humanpathologie aus. So wurden die markanten, hypophysären Erkrankungen wie Akromegalie und Simmondsche Kachexie in Beziehung zum Gebiss studiert und gewisse Formen des Zahnbettschwundes mit hypophysären Störungen in Korrelation gebracht (38).

ADLER und VEGH (39) berichten über Fälle von hypophysärem Zwergwuchs. Dabei stellen sie fest, dass die Hypophyse:

1. keinen Einfluss auf die Grösse der Zahnkronen und Länge der Wurzeln besitzt
2. Zahnentwicklung und Zahndurchbruch bei ihrem Ausfall verzögert.

Es besteht dabei eine deutliche Differenz zwischen dem chronologischen Alter einerseits und dem ossalen und dentalen andererseits. Wie ADLER und VEGH (39) angeben, soll ebenfalls ein Unterschied zwischen dentalem und ossalem Alter bestehen. Die Dentition ist zwar verzögert, aber noch viel stärker die Knochenbildung. ADLER (40) erklärt es damit, dass sich das zahnbildende Epithel im frühesten Embryonalleben vom übrigen Mundhöhlenepithel trennt und eine heterotrope und heterochronologische Entwicklung durchmacht. Es soll so viel Entwicklungspotenz mitbekommen, dass später auftretende, hypophysäre Störungen es nicht mehr beeinflussen. Das Knochenwachstum wird aber durch Hypophysenunterfunktion gehemmt, so dass eine Differenz zwischen Wachstum und Dentition eintritt. Die dennoch stattfindende, verzögerte Dentition bei Hypophysenausfall bezieht sich nur darauf, dass in erster Linie das Wachstum und die Reifung des Knochens um die

Zahnanlage gehemmt ist und dadurch indirekt die Dentition.

IV. Spezielle Hormonbetrachtung

Die Bedeutung der Nebennierenrinde

Den beiden Nieren sitzt je ein halbmondförmiges, kleines Gebilde auf, die Nebenniere. Sie ist ein lebenswichtiges Organ und wird auf Grund ihres histologischen und biochemischen Unterschiedes in Nebennierenmark und Nebennierenrinde unterteilt.

Der biochemische Unterschied beruht auf der chemisch unterschiedlichen Strukturformel, während das Nebennierenmark mit dem Adrenalin und Noradrenalin ein Brenzkatechenderivat erzeugt, leiten sich die Nebennierenrindenhormone von dem noch später zu besprechenden Sterangrundgerüst ab.

Die histologische Unterscheidung ergibt sich aus einem färbemethodischen Unterschied. Das Nebennierenmark färbt sich mit Chromfarben gelb an und wird deshalb unter das chromaffine Gewebe eingereiht. Die Nebennierenrinde besteht in ihrem mikroskopischen Aufbau aus drei Zonen (41):

- a) der Zona Glomerulosa
- b) der Zona Fasciculata
- c) der Zona Reticularis

Ob nun jeder dieser Schichten eine Zuordnung in der Hormonfunktion zufällt, ist noch nicht restlos geklärt. Bekannt ist aber ihre Einteilung der Funktion nach in:

- a) Glucocorticoide
- b) Mineralcorticoide
- c) Androgene

Sollen nun typische Ausfallerscheinungen eintreten, so müssen mindestens 9/10 der Rinde zerstört sein, was eine grosse Toleranzbreite bedeutet. Nach SELYE (42) führen plötzliche Einwirkungen wie Traume, Hitze, Kälte, Intoxikationen, "Stress", auch schon bei geringer Schädigung zu erheblichen Störungen.

Die Frage der Nebennierenrindeninsuffizienz muss dabei nicht unbedingt organischer Natur sein, sondern kann ebenso hypophysär erfolgen. Im Kapitel der allgemeinen Hormonbetrachtung sahen wir, dass die Hypophyse mit ihren glandotropen Hormonen durch ein Rückkopplungssystem mit der Nebennierenrinde verbunden ist. Diese hemmt durch ihren Bluthormongehalt die ACTH-Ausschüttung des hypophysen Vorderlappens. Bei Wegfall dieser Schranke wird durch erhöhte ACTH-Abgabe die Nebennierenrinde stimuliert. Wir bezeichnen deshalb mit primärer Nebennierenrindeninsuffizienz die Organschädigung, mit sekundärer die ungenügende hypophysäre Stimulation.

Die Bedeutung der Glucocorticoide

Zur Konstanterhaltung des Glucosespiegels besitzt der Organismus mehrere Regulationsmechanismen (43). Kleinen Schwankungen begegnet er dadurch, dass er in der Leber und der Muskulatur Glucose durch autonome Mobilisation aus Glycogen erzeugt. Treten dagegen grössere Störungen, entweder nach oben oder nach unten auf, dann greifen das Pankreas und das Nebennierenrindenmark ein.

Die Aufgabe der Glucocorticoide beruht in der Bereitstellung der Glucose. Solange der Organismus genügend Glucose und Glycogen besitzt, ist ihre Wirkung latent. Tritt aber eine rasche Erschöpfung des Kohlenhydrathaushaltes ein, dann treten die Glucocorticoide in Kraft. Sie besitzen die Fähigkeit, durch Mobilisation und Abbau von Fetten und Eiweiss Kohlenhydrate neu zu bilden. Wir bezeichnen diesen Vorgang als Gluconeogenese. Daneben bewahren die Glucocorticoide den Organismus noch vor Glucoseverarmung dadurch, dass sie die Glucoseoxydation hemmen, so dass es zu einem verminderten Abbau kommt und dadurch der Blutserumspiegel konstant gehalten werden kann.

Wir finden deshalb bei allen Vorgängen der Gluconeogenese, dass Fett und Eiweiss in Kohlenhydrate umgebaut werden. Durch diesen Umbau finden wir eine erhöhte Stickstoffausscheidung im Urin (43). Dieser Vorgang führt zu einer negativen Stickstoffbilanz. Mit der Hemmung der Glucoseoxydation wird weiterhin die Leber noch gezwungen die Proteinreserven anzugreifen und wir erhalten das Bild des Katabolismus. Aus diesem Vorgang ergeben sich Schädigungen:

- a) des Skelets durch Bildung einer minderwertigen und verminderten Knochenmatrix, die dann folglich nicht mehr genügend Mineralien einbauen kann. Klinisch zeigt sich das Bild der Osteoporose und Osteomalacie.
- b) der Muskulatur, die durch Kreatinurie atrophisch wird. Klinisch Symptome der Müdigkeit, Adynamie ...
- c) der Haut, die zart und leicht lädierbaren Charakter annimmt.

Die Hyperfunktion der Glucocorticoiden führt damit zu einer Verschiebung von der Trophotropen- zur Ergotropen Wirkung, d.h. von der aufbauenden Wirkung zu einer solchen eines vermehrten Angebots an Betriebsmaterial. Dadurch wird der Eiweissaufbau vernachlässigt und alle zugeführten Energiemengen werden in Glucose und Fett umgewandelt. Es bietet sich uns das typische Bild der Stammfettsucht. Die starke Fettansammlung im Gesicht führt zum Bild der Vollmondgesichts, der Hals erscheint kurz und unauffällig und das Bindegewebe ist aufgeschwemmt und sulzig (44).

Die Bedeutung der Mineralcorticoide

Die Abgrenzung und Einteilung der Corticoide ist nur systematisch (43). In Wirklichkeit beeinflussen die Mineralcorticoide den Kohlenhydrathaushalt wie wiederum die Glucocorticoide den Mineralhaushalt beeinflussen, jedoch nur nicht so intensiv. Fehlen die Mineralcorticoide, so kommt es zur Ausschwemmung von Natrium und Chlor. Der Organismus verarmt an diesen Salzen und zugleich

an extrazellulärer Flüssigkeit. In akuten Fällen steigern Erbrechen und Diarrhöen den Verlust an Natriumchlorid und Wasser derart, dass die Haut trocken und spröde wird. Der Blutdruck sinkt unter die systolisch-physiologische Nierenschwelle. Dann bietet sich das klinische Bild der Exiköse mit schwerem Kreislaufkollaps, Niereninsuffizienz mit erhöhtem Rest-N, die dann zu irreversiblen Schädigungen und letalem Ausgang führen. Gegen Kalium wird der Organismus dagegen überempfindlich.

Umgekehrt bewirkt die erhöhte Mineralcorticoidausschüttung eine erhöhte Na Cl-Rückresorption in den Nierentubuli, mit gleichzeitiger Wasserretention und vermehrter Kaliumausschüttung.

Über die Bedeutung der Nebennierenrindenandrogene

Gehören die androgenen Hormone auch nicht zu den unbedingt lebensnotwendigen, so besitzen sie dennoch eine wichtige Funktion in der psychisch-somatischen Körper- und Geschlechtsentwicklung (45). Da sich diese Arbeit mit einem solchen synthetischen, androgenen Hormon beschäftigt, gehen wir etwas näher auf die Wirkung, Chemie und Synthese der Androgene ein.

Androgene Hormone bedeuten ethymologisch männliche Geschlechtshormone. Wie aber aus manigfaltigen Untersuchungen (46) zu ersehen ist, werden die s.g. androgenen Hormone nicht nur allein in den Testes gebildet, sondern auch die NNR besitzt sowohl beim Mann wie auch bei der Frau eine, wenn auch untergeordnete Bedeutung, in der Hormonproduktion. Das genuine NNR-Androgen wird aber rasch in unwirksame oder schwach wirksame Metaboliten umgewandelt, so dass die eigentliche Wirkung nicht zustande kommt. Mit bestimmten Reaktionen lässt sich nachweisen, dass bei Frauen und Kastraten die Androgenausschüttung nur $\frac{1}{3}$ geringer ist wie beim Manne, woraus geschlossen wird, dass $\frac{2}{3}$ in der NNR und nur $\frac{1}{3}$ im Hoden produziert werden.

Wirkungsweise der androgenen Hormone

Beim normalen Organismus fällt der Wirkungseintritt der androgenen Hormone in die Zeit der Pubertät. Ihre Hauptwirkung besteht zunächst in dem Abschluss der Knochenentwicklung. Nach einem letzten, kräftigen Wachstumsschub, bei dem die Erwachsenenproportionen ausgebildet werden, kommt es zum Epiphysenschluss und damit zum Wachstumstillstand. Gleichzeitig entwickeln sich die sekundären Geschlechtsmerkmale des männlichen wie des weiblichen Geschlechts.

Diesem normalen Ablauf stehen nun Erscheinungen der Unter- bzw. Überproduktion der Nebennierenrindensteroiden gegenüber.

Im adrenogenitalem Syndrom (47) wird die NNR-Hyperplasie zusammengefasst, bei dem Genitalsphäre wie Gesamthabitus durch eine vermehrte Androgensekretion der NNR in männlicher Richtung verändert werden. Ihre Symptome treten beim weiblichen Geschlecht viel deutlicher in Erscheinung und werden als Virilisierung bezeichnet. Dabei treten die sekundären weiblichen Geschlechtsmerkmale zurück und die männlichen herrschen weitgehend vor. Natürlich sind diese Störungen im wesentlichen von dem entsprechenden Entwicklungsgrad abhängig.

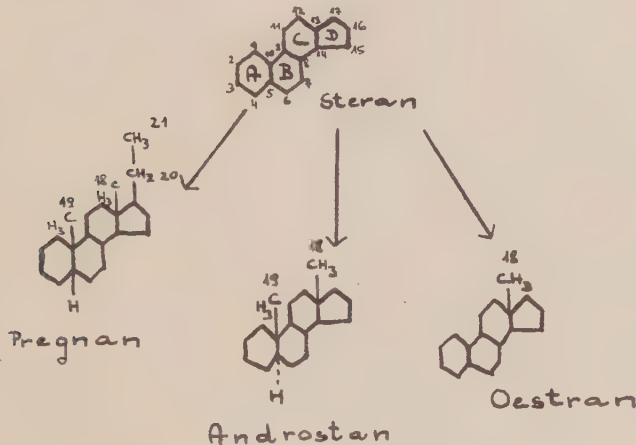
Das innere und äussere Genitale des neugeborenen Knaben unterscheidet sich nicht von dem normalen. Beim Mädchen dagegen liegen Befunde wie beim Pseudohermaphroditismus femininus vor. Sie sind chromatinpositiv und besitzen Ovarien. An den äusseren Geschlechtsmerkmalen ähnelt eine penisartig vergrösserte, erigierbare Klitoris dem männlichen Genitale. Das Wesentliche des Pseudohermaphroditismus femininus liegt darin, dass die inneren Geschlechtsmerkmale weiblicher und die äusseren männlicher Natur sind. Sie haben Gonaden nur eines Geschlechts das mit dem Kerngeschlecht übereinstimmt und lediglich durch die Überfunktion der NNR-Androgene erfolgt die äussere Geschlechtsumstimmung (48).

Spätere Störungen äussern sich beim Knaben und Mädchen im vorzeitigen Auftreten der sekundären Geschlechtsmerkmale, die Pseudopubertas präcox. Dass es sich um keine echte Frühreife handelt zeigt die mangelnde Gonadenentwicklung, die ja der glandotropen Stimulation des Hypophysenvorderlappens untersteht. Der Hypophysenvorderlappen wird nämlich durch die grossen im Blut kreisenden adrenalen Androgene und Oestrogene in seiner Gonadotropinausschüttung gehemmt. Infolgedessen entwickeln sich die heranwachsenden Mädchen unter dem Androgeneinfluss in männlicher Richtung mit hormonal inaktiven Gonaden. Neben diesen Befunden an den sekundären Geschlechtsmerkmalen, lassen sich auch am Skelet entsprechende Veränderungen feststellen wie sie normalerweise erst zur Zeit der Pubertät eintreten dürften. Durch die Androgene wird die Eiweissynthese (47) in der Knochenmatrix gefördert und durch die Stimulation des Säulenknorpels in den Epiphysenfugen kommt es zu einem verlängerten Längenwachstum der Röhrenknochen. Durch diesen gesteigerten Wachstumsprozess kommt es schon vor dem Pubertätsalter zu einer Beschleunigung des Körperwachstums und der Knochenentwicklung. Die Kinder sind dadurch in ihrem Längenwachstum und Knochenalter gegenüber dem chronologischen Alter weit voraus. Es resultiert ein Grosswuchs im Kindesalter. Dadurch dass die normale Entwicklung zu früh einsetzt, wird durch den frühzeitigen Epiphysenverschluss vorzeitig das Knochenlängenwachstum abgebrochen, mit dem Ergebnis des Kleinwuchses im Erwachsenenalter.

Das Bild des adrenogenitalen Syndroms im Erwachsenenalter gleicht im Wesentlichen dem obigen Bild. Die Patienten sind durch den frühzeitigen Wachstumsabschluss klein, breit und gedrungen. Bei der Frau fehlt die weibliche Modellation und am auffälligsten wirkt hier der vermehrte Bartwuchs, der beim Mann bei diesem Syndrom nicht besonders auffällt. Am charakteristischsten ist die Infertilität bei beiden Geschlechtern, die auf einem hypogonadotropen Hypogonadismus beruht.

Chemie, Synthese und Abbau der Steroidhormone

Die NNR- und Sexualhormone sind Steroidderivate (44) d.h. sie besitzen einen Steranring als Grundgerüst. An besonderen Stellen können die H-Atome durch Seitenketten substituiert werden und wir erhalten die Derivate:



Vom Pregnan: einem Steran mit CH_3 an C_{13} und C_{10} und einer Äthylenseitenkette an C_{17} leiten sich die NNR- und das Corpusluteumhormon mit C_{21} -Atomen ab.

Vom Androstan: mit 19 C-Atomen die männlichen Sexualhormone.

Vom Oestrane: mit 18 C-Atomen die weiblichen Sexualhormone.

Der physiologische Weg der Steroidsynthese wird noch nicht restlos geklärt. Ausgangspunkt ist die Acetessigsäure. Von ihr führen bis zum genuine Hormon zwei Wege (49):

- a) Der quantitativ vorherrschende Weg von der Acetessigsäure über das Cholesterin, Pregnenolon zum Progesteron. Es untersteht der ACTH-Stimulation.

- b) Der zweite Weg führt unabhängig vom ACTH aber ebenfalls mit dem Ausgangspunkt der Acetessigsäure über eine noch unbekannte Zwischenstufe zum Progesteron oder direkt zum genuinen Hormon.

Der Abbau der Steroide erfolgt grösstenteils in der Leber durch Inaktivierung mittels Veresterung an Glucuronsäure oder Schwefelsäure und wird zum Teil durch die Niere als wasserlösliche Steroidkonjugate ausgeschieden. Nur ein geringer Prozentsatz der von der Drüsen sezernierten Hormone wird unverändert im Harn ausgeschieden. Auf Grund dieser schnellen Inaktivierung erklärt sich auch warum normalerweise die Androgenwirkung der NNR nicht zustande kommt.

Das Parathormon

Das Parathormon wird von den Epithelkörperchen gebildet. Die ersten mikroskopischen und histologischen Differenzierungen dieser Drüsen erfolgten durch SANDSTRÖM im Jahre 1880. Experimentell haben VASSALE und GENERALI (50) die Funktion der Drüsen an Hunden untersucht. Sie fanden, dass nach Entfernung der vier Drüsen eine schwere Tetanie auftrat. Die Kenntnis der Beziehung der Parathyreoidea zum Mineralstoffwechsel verdanken wir ERDHEIM (51). Die auftretenden Verkalkungsstörungen an den Zähnen bei parathyreoidektomierten Ratten gaben ihm den Anlass den Einfluss der Parathyreoidea auf die Kalkeinlagerung am Knochensystem zu untersuchen. ERDHEIM (51) stellte damals fest, dass bei parathyreoidektomierten Ratten die Nagezähne nach einer bestimmten Zeit in ihrem extra- und intraalveolären Anteil abbrachen. Die intraalveolären Stümpfe wuchsen mit der Zeit wieder nach um dann abermals abzubrechen. Die Mahlzähne dagegen beteiligten sich nicht an diesem Prozess, was daher rührt, dass sie zu einer bestimmten Zeit ihre Entwicklung abschliessen, wonach dann auch das Wachstum sistiert. Anders dagegen wachsen die Nagezähne immer weiter. Seine mikroskopischen Untersuchungen zeigten, dass das durch kontinuierliches Wachstum hinzukommende Dentin von dem Tage der Epithelkörperchenentfernung an gar nicht, oder verspätet

fehlerhaft verkalkte. In einem weiteren, interessanten Versuch exstirpierte ERDHEIM (52) ebenfalls die Epithelkörperchen und transplantierte nach einer gewissen Zeit die einer anderen Ratte über und konnte an Hand von histologischen Präparaten deutlich die wichtige Funktion der Epithelkörperchen bei Ausfall und Wirkungsweise im Kalkstoffwechsel studieren.

Ganz entgegengesetzter Ansicht war ASKANAZY (53), als er bei Autopsien mit progressiver Knochenatrophie eine Hyperplasie der Parathyreoidea fand. Auch ERDHEIM (54) verfolgte diese Erscheinung der Osteomalacie bei Parathyreoideahyperplasie. Er deutet dies als kompensatorische Hyperplasie und die Tetanie bei Osteomalacie nach Parathyreidektomie als eine Parathyreoideainsuffizienz. Heute wissen wir, dass beide in ihrer Ansicht Recht hatten und verdanken vor allem der ALBRIGHT'schen Schule (55) die klare Ausarbeitung der Parathyreoideafunktion.

Die Bedeutung des Kalziums und Phosphors im Organismus

Kalzium und Phosphor sind lebenswichtige Bestandteile des Organismus. Ihr Hauptanteil befindet sich im Knochen und in den Zähnen. Als anorganische Anlagerung in das organische Gewebe üben sie die starre Stützfunktion aus. Sie ermöglichen dadurch einerseits das solide Skelet und andererseits das funktionstüchtige Gebiss.

Dieser fest angelagerten Mineralform steht die in der extrazellulären und intrazellulären Flüssigkeit gelöste gegenüber. Sie bilden das "milieu intérieur". Zwischen beiden Phasen besteht eine enge Wechselbeziehung, die vom Parathormon gesteuert wird. Die wichtigste Funktion dieses Hormons liegt dabei in der Aufrechterhaltung eines konstanten Serumkalziumspiegels. Werden dem Organismus nicht genügend Kalziummengen zugefügt, so mobilisiert dieser das benötigte Kalzium aus den Depotlagern im Knochen und den Zähnen. Wir finden deshalb auch 99,9 % des Kalziumbestandes in den Hartsubstanzen und nur 0,1 % in der gelösten Form.

Die biologische Bedeutung des Parathormons liegt, wie schon erwähnt, in der Konstanterhaltung des Serumkalziumspiegels, der beim Erwachsenen 9 - 11 mg % beträgt. Ungefähr 50 % davon sind ionisiert, der Rest an Plasmaeiweiss gebunden. Wichtig für den Organismus ist die ionisierte Kalziumform. Für die Konstanterhaltung des Serumspiegels gibt es einen rasch wirkenden und einen langsam wirkenden Ausgleichsmechanismus (56).

1. Rascher Ausgleich

Kleinere Schwankungen des Kalziumspiegels werden vom Kalzium-Proteinat ausgeglichen. Für diese gelten folgende Reaktionen nach dem Massenwirkungsgesetz:

$$\frac{\text{Ca}^{++} \times \text{Proteinat} --}{\text{Calcium} - \text{Proteinat}} = \text{Konstant}$$

Diese Formel sagt aus, dass die Menge des Kalziumproteinats abhängig von der Menge des Kalziumserumeiweisses ist. Befindet sich reichlich Kalzium im Serum, so bildet sich Kalziumproteinat. Bei geringer Kalziumionenkonzentration im Blut zerfällt das Kalziumproteinat in Ca^{++} und Proteinat --. Dadurch können rasche Schwankungen ausgeglichen werden.

2. Langsamer Ausgleich

Bei grösseren Differenzen im Serumkalziumspiegel greift der Organismus auf seine Depotlager zurück, um den nötigen Mineralbedarf zu decken.

Die Grundlage des Knochens bildet die organische Matrix. Diese Grundsubstanz besteht aus kollagenen Fasern und einer homogenen Zwischensubstanz. In diese Matrix werden nun die Mineralsalze in Form eines festen Kristallgefüges eingelagert. Nach der heutigen Auffassung besteht der Knochenkristall aus einem Hydroxylapatit, nach DALEMAGNE's Ansicht (57) aus einem hydrierten Trikalziumphosphat. Die stabile Kristallstruktur wird von einer

mineralreichen Aussenschicht umgeben, die im Gegensatz zum Zentrum neben Ca^{++} , Phosphat und Hydroxylionen auch Citrat, Karbonat, Natrium oder Magnesiumionen enthalten kann, Diese oberflächlich adsorbierten Mineralien sind leicht beweglich und können daher leicht an die umgebene, extrazelluläre Flüssigkeit abgegeben werden (58). Damit wird die notwendige Voraussetzung für den Angriffspunkt des Parathormons am Skelet gegeben. Zunächst werden die mobilen Mineralreserven des Knochens angegriffen und erst wenn diese nicht mehr in ausreichender Menge vorhanden sind, wird die letzte Kalziumreserve und zwar das feste, stabile Kristallgittergefüge in Anspruch genommen. Erst in dieser Phase wird der Kalziummangel anatomisch sichtbar (59).

Zusammenfassend haben wir folgenden Regulationsmechanismus zur Konstanterhaltung des Serum-Kalziumspiegels:

1. Serum- Kalzium- Proteinat-Dissociation.
2. Mobilisierung aus den oberflächlich leicht löslichen Kalziumkarbonaten.
3. Auflösung des stabilen Apatitkristallgefüges.

Die Wirkung des Parathormons

Die oben angeführte Regulierung übernimmt das Parathormon. Für seinen Angriffspunkt gibt es 2 Thesen: die ossäre und die renale.

HAFFE, BODANSKI und COLLIP (60) vertreten die ossäre Auffassung und schreiben dabei den Osteoklasten die Hauptrolle zu. Durch die Knochendestruktion erfolge eine Überschwemmung der Körperflüssigkeit an Mineralsalzen. Diese hervorgerufene Hyperkalziämie und Hyperphosphatämie führe zu einer erhöhten Kalzium- und Phosphatausscheidung im Urin mit nachfolgender negativen Gesamtbilanz an diesen beiden Elementen.

Dem gegenüber sieht ALBRIGHT (55) den Angriffspunkt des Parathormons an der Niere. Wie entsprechende Versuche ALBRIGHT's, BAUER's und AUB's (55) zeigten, kommt es nach Injektion von Parathormon zu einer starken Phosphatdiurese mit Abfall des anorganischen Serumphosphats. Daraus schliesst ALBRIGHT, dass das Parathormon primär an der Niere angreift und die Rückresorption von Phosphor hemmt und sogar die Ausscheidung noch fördert. Die durch das Parathormon hervorgerufene Hypophosphatämie regt nun in einer zweiten Phase die Osteoklasten zur Knochendestruktion an. Dadurch wird einerseits wieder erneut Phosphor frei aber auch andererseits erhöht Kalzium mobilisiert.

Diese beiden unterschiedlichen Ansichten beruhen demnach auf dem unterschiedlichen Angriffspunkt des Hormons. Jede einzelne Auffassung geht nur von einem einzigen Hormonangriffspunkt aus. Während COLLIP (60) und andere dem primären Angriffspunkt nur im Knochensystem sehen, sieht ALBRIGHT (55) den Ansatz des Parathormons in der erhöhten Phosphatdiurese.

Heute neigt man dazu beide Ansichten zu verbinden und erkennt dem Parathormon zwei Wirkungskomponenten (eine ossäre und eine renale) zu. (58)

Überproduktion der Parathyreoidea

Die erhöhte Parathyreoideaaktivität führt zu einer Zunahme der Phosphatdiurese. Dadurch sinkt das anorganische Phosphor im Serum wodurch die Osteoklasten zur erhöhten Tätigkeit angeregt werden. Erstreckt sich dieser Prozess über eine lange Zeit hinaus, so wird es verständlich, dass der Knochen durch die ständige Entkalkung seine Härte verliert, biegsam wird und leicht zu Spontanfrakturen neigt. Die erhöhte Kalziurie und Phosphaturie führen leicht zur Nephrolithiasis. Zusammen mit organischer Grundsubstanz werden Kalzium und Phosphor ausgefällt die leicht zu schweren Nierenschädigungen führen.

Wesentlich gefährlicher dagegen verläuft die Unterfunktion der Parathyreoidea. Es treten schon wenige Stunden nach Parathyreoid-ektomie akute Tetanien auf. Bei der Ratte konnte als leichteste Erscheinung ein feinschlägiger Tremor in den Extremitäten beobachtet werden. Bei akuten Fällen treten tonisch-klonische Krämpfe auf, zu denen im Terminalstadium Glottiskrämpfe, Atemlähmung und Tachykardie als Vorboten des Exitus hinzu kommen (56).

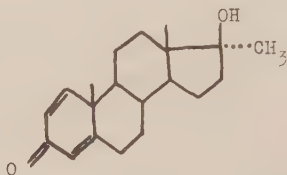
V. Einführung in den experimentellen Teil der Arbeit

Die Betrachtung der Parathyreoideafunktion zeigte den wichtigen Einfluss des Parathormons auf den Mineralhaushalt, der sich in einem mehr oder weniger verkalkten Skeletsystem widerspiegelt.

Für die Kalkeinlagerungen ist aber eine gute Knochenmatrix Voraussetzung. Aus dem klassischen Bild des morbus CUSHING ist bekannt, dass durch die antianabolen Glucocorticoide der Eiweißanbau gehindert wird und als dessen Folge eine minderwertige Knochenmatrix resultiert. Das gleiche Bild der osteoporotischen Knochenveränderung lässt sich auch bei einem vollständigen Ausfall der Keimdrüsenfunktion sowohl bei der Frau wie auch beim Manne finden. REIFENSTEIN (61) berichtet, dass in solchen Fällen mit anabolen Steroiden eine Normalisierung wieder hergestellt werden kann.

Seit geraumer Zeit haben nun die androgenen Hormone in der Therapie einen Platz eingenommen. Leider wurde jedoch ihre anabole Wirkung durch den ihnen eigenen Sexualeffekt beeinträchtigt. Man bemühte sich deshalb schon seit längerem Androgenderivate zu finden, die ohne diese störende Nebenwirkung den gleichen anabolen Effekt ausüben.

In der vorliegenden Arbeit wurde ein solcher, neuer androgener Wirkstoff, das 17 α -Methyl-17 β -hydroxy-androsta-1,4-dien-3-on (Dianabol - Ciba) (62) auf seine anabole Wirkung hin untersucht.



Dianabol

Untersuchungen von BANSI (63) und Mitarbeitern berichten über Dianabol, dass es im Vergleich zum Testosteronpropionat einen 4 - 8 Mal geringeren androgenen Effekt besitzt, während DESAULLES und Mitarbeiter (64) ein 70 - 130 Mal weniger androgen wirksames Verhalten des Dianabols im Vergleich zum 17-Ethyl-19-Nortestosteron feststellen konnten.

DESAULLES, KRÄHENBÜHL, SCHULER und BEIN (64) heben ganz besonders die deutliche Stickstoffretention bei jungen und erwachsenen Ratten und die damit verbundene Gewichtszunahme hervor. Sie führen die Untersuchungen bei gesunden und bei hypophysektomierten Tieren durch und finden bei letzterem Versuch, auch wenn eine erhöhte Dosis notwendig war, eine starke, anabole Wirkung. Die Gewichtsvermehrung bei Dianabol äusserte sich, wie die Autoren feststellten, sowohl bei jungen, wie auch bei erwachsenen Tieren. Der optimale Effekt wird bei einer Dosis von ungefähr 1mg/kg Körpergewicht pro Tag angegeben.

BEIGELBÖCK (65) stellte anhand von Reihenuntersuchungen fest, dass die optimale Dosis zur Erreichung von eiweissanaboler Wirkung beim Menschen bei ungefähr 20 mg/Tg liegt und dass man in verschiedenen Fällen schon mit 10 mg/Tg auskommt. Die Erhaltungsdosis gibt er mit 5 - 10 mg/Tg oder eventuell

2 x 20 mg wöchentlich. Bei Versuchsdosen von über 100 mg/Tg stellte sich in einem Fall das Ausbleiben der Menstruation ein, um erst bei Anwendung von 10 - 20 mg/Tg wieder normal zu werden. Auch er weist auf den positiven Effekt der Gewichtszunahme hin, die eine verbesserte körperliche sowie auch seelische Verfassung schafft. Selbst bei inoperablen, malignen Tumoren tritt durch diese Gewichtszunahme eine äusserst hoch zu schätzende Beruhigung ein.

Bei über 400 Kindern konnte SCHNÖGER (66) eine Steigerung der Appetenz, Gewichtszunahme und Längenwachstum auf Dianabol zurückführen. Unerwünschte Nebenwirkungen, im Sinne einer leichten Virilisierung und Acnebildung, konnte er nur bei drei Fällen, wahrscheinlich auf Grund einer Überdosierung bzw. zu langen Behandlungsdauer, feststellen.

In ähnlicher Weise äussern sich auch italienische Kliniker, dass mit Hilfe von Dianabol das zugeführte Eiweiss besser ausgenützt wird und somit für einen gesteigerten Ausbau zur Verfügung steht.

PONTIGGIA (67) bemerkte eine verminderte Stickstoffausscheidung. Nach seinen Untersuchungen erfolgt die Gewichtszunahme durch echten Gewebsaufbau was vor allem die Muskulatur anbetrifft und nicht etwa durch Anlagerung von Fetten und Flüssigkeitsretention, sondern im Sinne einer gesteigerten Proteinsynthese. Während BEIGELBÖCK (65) zur Gewichtserhaltung 2 x wöchentlich 20 mg Dianabol für nötig erachtet, findet MARTINA und BRANCACIO (68) dass das Körpergewicht selbst dann konstant bleibt, oder sogar noch gering ansteigt, wenn die Therapie mit Dianabol aufhört.

GUIDI und SCARDIGLI (69) unterstreichen ebenfalls, dass im anabolen Dosisbereich kein Einfluss auf den Menstruationszyklus herrscht.

BEIGELBÖCK (65) stellt im Röntgenbild der Wirbelsäule einer 68 jährigen Patientin eine deutliche Kalziumeinlagerung fest,

die nach einer hochgradigen Osteoporose der gesamten Wirbelsäule, nach kaum 4 monatiger Behandlung, zu einer fühlbaren Erleichterung in Bezug auf Schmerzen und einer grösseren Belastungsmöglichkeit der Wirbelsäule führt.

GUIDI und SCARDIGLI (69) finden in diesem Zusammenhang, dass die Kalziumausscheidung sich erheblich erniedrigt und unterstreichen auch diesen Umstand als bedeutungsvoll bei der Behandlung der Osteoporose. Sie stellen auch fest, dass eine Retention von anorganischem Phosphor sich einstellt und meinen, dass dies im Einklang mit dem anabolen Effekt stehe, da eine Synthese von Protein mit einer verminderten Ausscheidung dieser Mineralien einhergeht. Nebenbei wird von ihnen bemerkt, dass Dianabol keinen Einfluss auf den Blutdruck hat und auch nicht zu einer Retention von Natrium und Wasser führt.

Obwohl Dianabol auch zu den Steroidhormonen gehört, beeinflusst es nach MARTINA (70) den Elektrolythaushalt nicht, wie es bei den Mineralcorticoiden der Fall ist.

HAMMERSTEIN und GANSAU (71) bringen einen weiteren, interessanten Bericht über die hemmende Wirkung des Dianabols bei osteolytischen Knochenmetastasen des Mammacarcinoms, infolge der Normalisierung der Hyperkalziurie.

VI. Eigene Untersuchungen

In der vorliegenden Arbeit wird die anabole Wirkung des Dianabols an Ratten untersucht. Besonderes Interesse galt der erhöhten Proteinsynthese, die sich in einer Gewichtssteigerung äussert, worauf deutsche wie italienische Kliniker (63 - 71) hinwiesen. Ferner wurden die Beobachtungen HATTEMERS (32) einer verminderten Kariesanfälligkeit bei Anwendung eines anabolen Wirkstoffes und die Hinweise BEIGELBÖCKS (65) und HAMMERSTEINS (71) über Rekalzifizierung bei osteolytischen Knochenprozessen unter Dianaboleinfluss einer analytischen Kalzium- und Phosphoruntersuchung von Knochen und Zähnen unterzogen.

Vorversuch

Versuchsanordnung

In den Vorversuch wurden 35 Albino-Ratten des Stammes SPRAGUE-DAWLEY im Alter von 6 Wochen aufgenommen. Zu diesem Zeitpunkt waren alle Zähne der Tiere schon durchgebrochen. Die Tiere wurden in drei Gruppen aufgeteilt und unterstanden den gleichen Versuchsbedingungen. Ihre Nahrung bestand aus "Altromin" und Wasser ad libitum. Die Tiere wurden täglich gewogen. Ihre Gruppeneinteilung ist aus unten stehender Tabelle I ersichtlich:

Tabelle I

Gruppe	Anzahl der Tiere	Alter i.Wo.	Gewicht in g	Dianabol in mg	Versuchs- dauer in Wo.	Endgewicht in g
I	16	6	56	—	2	72
II	5	6	53	1,00	2	85
III	14	6	53	2,00	4	140

Gruppe I : Diente als Kontrollgruppe und enthielt 16 Tiere. Nach zwei Wochen wurden 6 Tiere getötet, Knochen, Nagezahn und Molar auf ihren Kalzium- und Phosphorgehalt hin untersucht. Die gefundenen Werte dienten als Vergleichswerte gegenüber denen der behandelten Gruppe II und III. Die übrigen 10 Tiere wurden täglich weiter gewogen bis zum Versuchsende in der elften Woche. Sie dienten zum Gewichtsvergleich mit der Gruppe III.

Gruppe II : Enthielt 5 Tiere mit einem Anfangsgewicht von 53 g denen je 1,00 mg Dianabol i.m. injiziert wurden. Nach zwei Wochen wurden die Tiere getötet, Knochen, Nagezahn und Molar auf Kalzium- und Phosphorgehalt analysiert und mit der Gruppe I verglichen.

Gruppe III: Setzte sich aus 14 Tieren zusammen, denen 2,00 mg Dianabol i.m. injiziert wurden. Hier wurden ähnlich wie in der Gruppe I vier Tiere nach vierwöchiger Versuchsdauer getötet, Knochen, Nagezahn und Molar auf Kalzium- und Phosphorgehalt hin untersucht, während die restlichen 10 Tiere wieder zum Gewichtsvergleich mit der Gruppe I herangezogen wurden.

Methode der Kalziumbestimmung

Für die Kalziumbestimmung wurde eine nach STEBER und von BEYERMANN (72) im anorganisch-chemischen Institut der Universität Mainz modifizierte Methode angewandt.

Knochen und Zähne wurden 6 Stunden lang bei 600° C verascht. In Doppelversuchen wurden in zwei Zentrifugengläschen zwischen 0,1 - 10 mg Substanz auf der Mikrowage eingewogen und in 0,5 ml 2N-HCl 6 Stunden gelöst. Anschliessend wurde mit verdünnter NH_4OH bei Methylrot als Indikator neutralisiert. Zur Vermeidung eines Kalziumphosphatniederschlags wurde mit 25 %iger Essigsäure angesäuert. Daraufhin wurde auf 5 ml Volumen mit aqua dest. aufgefüllt

und in der Kälte 6 Stunden lang mit 2 ml gesättigter $\text{Na}_2\text{C}_2\text{O}_4$ das Kalzium als $\text{Ca C}_2\text{O}_4$ ausgefällt. Nach 6 Stunden wurde durch zweimaliges Zentrifugieren und Absaugen die Lösung gewaschen, der gefällte Kalziumniederschlag mit 0,7 ccm 2N-HCl gelöst, eine kalte Indikatorpuffertablette (Merk) und 5 ml einer 1% igen NH_4OH -Lösung und etwa 1 ml aqua dest. hinzugefügt. Mit einer vorher geeichten 0,1% (Äthylendiaminotetraacetat) wurde bis zum Umschlag von dunkelrot nach grün titriert. Der Farbumschlag musste dabei mindestens 5 Minuten konstant bleiben.

Methode der Phosphorbestimmung

Zur Phosphorgehaltbestimmung wurde ein Verfahren angewandt, wie es von GEILLMANN, JENEMANN, GRIKE und MURPHY (73) angegeben wurde. Das Verfahren beruht auf der Tatsache, dass bei gleichzeitigen Zusatz von Ammoniummolybdat und Ammoniumvanadat zu salpetersaurer Phosphatlösung ein colorimetrischer, gelb gefärbter Komplex entsteht.

Die Vorbehandlung im Muffelofen war dieselbe wie bei der Kalziumbestimmung. Auf der Mikrowage erfolgte eine genaue Einwaage von Femur, Tibia, Incisivus und Molar in 10 ml Messkölbchen und Auflösung mit einer 0,07 ccm 2N-HCl. Nach 6 Stunden wurde die Lösung mit NH_4OH leicht alkalisiert und dazu 3 ml salpetersaure AmmoniumvanadatLösung hinzugegeben. Nach Auffüllung auf 10 ml mit aqua dest. wurde gegen eine Standardlösung und einen Leerwert colorimetriert. Die Ablesung des Wertes erfolgte anhand einer vorher aufgestellten Eichkurve aus einer bekannten Lösung.

Statistische Auswertung

Die statistische Berechnung erfolgte nach den von KOLLER (75) angegebenen Gesichtspunkten.

Um eine Aussage machen zu können, inwieweit Versuchsergebnisse innerhalb von Grenzen liegen, in deren Bereich bei Wiederholung der Versuche, die gleichen Werte zu erwarten sind, wurden statistische Berechnungsmethoden angewandt.

1. Aus den Doppelbestimmungen wurden arithmetische Mittelwerte pro Tier errechnet. Diese Mittelwerte waren die Ausgangswerte für die folgenden Bestimmungen.
2. Aus den pro Tier errechneten Mittelwerten ($\bar{x}$) der Doppelanalysenergebnisse von Knochen (Femur und Tibia wurden zusammengefasst), Incisivus und Molar, wurde der jeweilige Gruppendurchschnittswert ($\bar{\bar{x}}$) nach folgender Formel ermittelt:

$$\bar{\bar{x}} = \frac{\bar{x}_1 + \bar{x}_2 + \bar{x}_3 + \dots + \bar{x}_n}{n} = \frac{\sum_{i=1}^n \bar{x}_i}{n} \quad (1)$$

n = Zahl der Tiere pro Gruppe.

3. Die Varianz (s^2) und Standardabweichungen (s) der Tiergruppen bestimmten wir wie folgt:

$$s^2 = \frac{\sum_{i=1}^n (\bar{x}_i - \bar{\bar{x}})^2}{n-1} \quad s = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (\bar{x}_i - \bar{\bar{x}})^2}{n-1}} \quad (2)$$

4. Die Standardabweichung des Mittelwertes ergibt sich aus folgender Formel:

$$s_{\bar{x}} = \sqrt{\frac{s^2}{n}} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (\bar{x}_i - \bar{\bar{x}})^2}{(n-1) n}} \quad (3)$$

Mit ihrer Hilfe kann der Durchschnittswert der Grundgesamtheit geschätzt werden. Z.B. (Vorversuchsgruppe I):

$$\bar{x} = 35,6$$

$$n = 6$$

$$s_{\bar{x}} = \pm 0,29$$

$$t_{0,27} = 5,51 \text{ (bei 5 Freiheitsgraden)}$$

$$s_{\bar{x}} \cdot t_{0,27} = 0,29 \cdot 5,51 = 1,59$$

Also ist mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit (IW.) von 0,27 % der Durchschnittswert der Grundgesamtheit in einem Bereich von $35,6 \pm 1,59$ zu erwarten. Die IW. besagt, dass 0,27 % der Fälle mit gleichem Durchschnittswert der Grundgesamtheit zufällig ausserhalb der Grenze liegen. In den Graphiken werden Bereiche von $\pm s_{\bar{x}} \cdot t_{0,27}$ besonders gekennzeichnet.

Der Vergleich zwischen den Durchschnittswerten von zwei Gruppen erfolgte mittels des t-Testes. Es wird dabei die Prüfhypothese aufgestellt, dass die vorliegenden Gruppen zwei Stichproben aus Grundgesamtheiten mit gleichem Durchschnittswert und gleicher Varianz sind und dass somit die Differenzen zwischen den Durchschnittswerten und Varianzen der Stichproben nur zufällige Abweichungen der hypothetischen 0-Differenzen darstellen (0-Hypothese). Bei den Varianzen in unseren Stichproben handelt es sich um interindividuelle Streuungen, die verschieden ausfallen. Von der Anwendung eines besonderen Testverfahrens zur Prüfung des Varianzunterschiedes haben wir abgesehen. Überschreitet der empirische t-Wert ($t_{\text{emp.}}$) einen bestimmten Grenzbereich (z.B. $t_{0,27\%}$, d.h. den einer IW. von 0,27 % entsprechenden t-Wert), dann wird die 0-Hypothese verworfen. Die IW. gibt dabei die Wahrscheinlichkeit dafür an, dass die 0-Hypothese abgelehnt wird obwohl sie zutrifft. Die IW. wurde als Index bei den dazugehörigen t-Werten angeführt.

$$t_{\text{emp.}} = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{s_{D.H.}}$$

x_1 = Durchschnittswert der Gruppe I

x_2 = Durchschnittswert der Gruppe II

$$s_{D.H.} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{n_1} (\bar{x}_{i1} - \bar{x}_1)^2 + \sum_{i=1}^{n_2} (\bar{x}_{i2} - \bar{x}_2)^2}{n_1 + n_2 - 2} \cdot \frac{n_1 + n_2}{n_1 \cdot n_2}}$$

Ergebnisse des Vorversuches

Betrachtung der Gewichtsänderung

Für die Betrachtung der Gewichtsänderung wurden 10 Tiere der Gruppe I und 10 Tiere der Gruppe III täglich gewogen. Wie aus Abbildung I auf Seite 36 ersichtlich ist, finden wir, dass bei der Kontrollgruppe eine gleichmässige Gewichtszunahme stattfindet. Demgegenüber zeigen die Tiere der Versuchsgruppe III, obwohl mit einem anfänglich niedrigerem Durchschnittsgewicht, einen steilen Anstieg. Aus der Abbildung I ist zu ersehen, dass die Gewichtskurve der Versuchstiere bereits am 8. Tage das Gewicht der ursprünglich schwereren Kontrollgruppe erreicht hat, um von da an, bis zum Ende der 2. Versuchswoche noch weiter anzusteigen. Die Gewichts-differenz beträgt bis zu diesem Tage schon etwa 15 g. Von da ab verlaufen beide Kurven parallel miteinander, ohne merkliche Abweichungen von einander bis zum Versuchsende.

Der Vergleich der beiden Kurven lässt auf eine positive Gewichtszunahme unter Dianaboleinfluss schliessen, die sich vor allem in den ersten drei Wochen auswirkt und dann zur Erhaltung des erhöhten Gewichtes beiträgt.

Betrachtung der Kalzium- und Phosphoregebnisse

Im Vorversuch sollte zunächst einmal überprüft werden, ob sich bei 6 Wochen alten Tieren mit einer Injektion von 1,0 mg Dianabol (Gruppe II) bzw. 2,0 mg Dianabol (Gruppe III) eine unterschiedliche Einlagerung an Kalzium und Phosphor in Knochen und Zähnen, gegenüber unbehandelten Kontrolltieren, nachweisen lässt.

Umseitige Tabelle II zeigt das Ergebnis der Kalzium- und Phosphorbestimmungen von Knochen (Femur und Tibia), Nagezähnen und Molaren des Vorversuchs der Kontrollgruppe I und der Versuchsgruppen II und III. Sie gibt die Zusammenfassung der Einzelergebnisse wieder, die im Nachtrag auf Seite 52 zu finden ist.

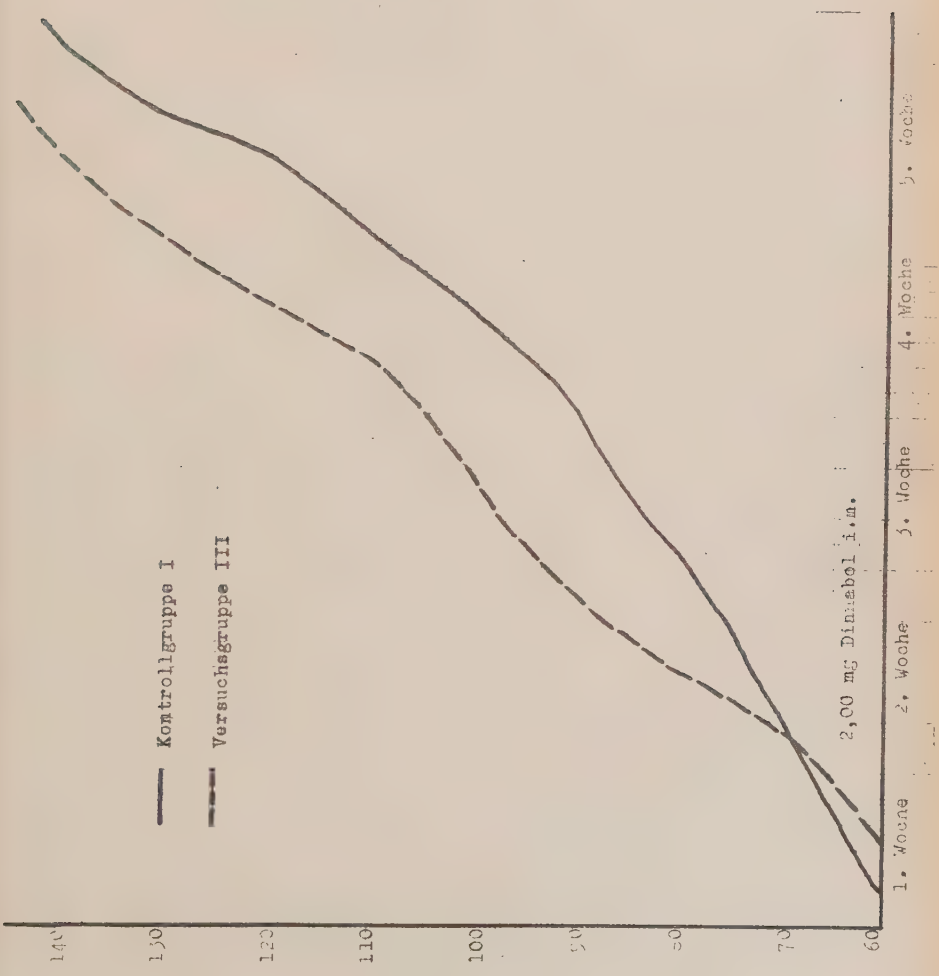


Abb. 1

Die beiden Kurven zeigen die unterschiedliche Gewichtszunahme von 6 Wochen alten Kontroll- und Versuchstieren (2,00 mg Dianabol i.m.).

Tabelle II

Durchschnittswert ($\bar{x}$) und Standardabweichung des Mittelwertes ($s_{\bar{x}}$)

Gruppe	Ca-Gehalt der Asche in % (Knochen, Nagezahn, Molar)			P-Gehalt der Asche in % (Knochen, Nagezahn, Molar)		
I	33,6	34,1	34,7	21,5	21,6	21,5
Zahl d. Fälle = 6	$\pm 0,21$	$\pm 0,27$	$\pm 0,34$	$\pm 0,15$	$\pm 0,37$	$\pm 0,14$
II	36,6	36,3	37,2	21,7	21,7	21,2
Zahl d. Fälle = 5	$\pm 0,1$	$\pm 0,70$	$\pm 0,64$	$\pm 0,39$	$\pm 0,32$	$\pm 0,27$
III	37,1	38,4	38,2	25,1	25,3	25,1
Zahl d. Fälle = 4	$\pm 0,22$	$\pm 0,1$	$\pm 0,43$	$\pm 0,47$	$\pm 0,55$	$\pm 1,1$

Vergleich der Kontrollgruppe I mit der Versuchsgruppe II

Ca-Gehalt Knochen:	$t_{emp.} = 2,6$	$t_{5,1} = 2,26 < 2,6 < t_{1,1} = 3,25$
Ca-Gehalt Nagezahn:	$t_{emp.} = 3,2$	$t_{5,1} = 2,26 < 3,2 < t_{1,1} = 3,25$
Ca-Gehalt Molar:	$t_{emp.} = 4,0$	$t_{1,1} = 3,25 < 4,0 < t_{0,1} = 4,72$
P-Gehalt Knochen:	$t_{emp.} = 3,9$	$t_{0,1} = 5,04 < 3,9$
P-Gehalt Incisivus:	$t_{emp.} = 5,6$	$t_{0,1} = 5,04 < 5,6$
P-Gehalt Molar:	$t_{emp.} = 10,4$	$t_{0,1} = 5,04 < 10,4$

Vergleich der Kontrollgruppe I mit der Versuchsgruppe

Ca-Wert Knochen: $t_{\text{emp.}} = 4,5$ $t_{1\%} = 3,36 < 4,5 < t_{0,1\%} = 5,04$

Ca-Wert Nagezahn: $t_{\text{emp.}} = 3,6$ $t_{1\%} = 3,36 < 3,6 < t_{0,1\%} = 5,04$

Ca-Wert Molar: $t_{\text{emp.}} = 6,4$ $t_{0,1\%} = 5,04 < 6,4$

P-Wert Knochen: $t_{\text{emp.}} = 9,3$ $t_{0,1\%} = 5,04 < 9,3$

P-Wert Nagezahn: $t_{\text{emp.}} = 5,5$ $t_{0,1\%} = 5,04 < 5,5$

P-Wert Molar: $t_{\text{emp.}} = 6,0$ $t_{0,1\%} = 5,04 < 6,0$

Die statistische Auswertung ergab:

1. Zwischen der Gruppe I und der Gruppe II bestehen, was den Kalziumgehalt der Knochen, der Nagezähne und der Molaren betrifft, gesicherte Unterschiede. Die Irrtumswahrscheinlichkeit liegt zwischen 5 % und 1 % bzw. 1 % und 0,1 %.

Die t-Werte des Phosphorgehaltes sind grösser als $t_{0,1\%}$.

2. Zwischen der Gruppe I und II konnte ein signifikanter Unterschied für Knochen, Nagezähne und Molaren gefunden werden. (t zwischen $t_{1\%}$ und $t_{0,1\%}$).

Die Auswertung der Phosphorwerte ergibt t-Resultate über $t_{0,1\%}$, d.h. signifikante Differenzen mit IW. unter 0,1%.

Zusammenfassend kann zum Vorversuch gesagt werden, dass bei 6 Wochen alten Tieren, nach vierwöchiger Behandlungsdauer mit 2,00 mg Dianabol, ein deutlicher Unterschied in der Gewichts Zunahme gegenüber der unbehandelten Kontrollgruppe festgestellt werden kann. Desgleichen ist die erhöhte Kalzium- und Phosphoreinlagerung in Knochen und Zähnen der Versuchsgruppe II und III als statistisch gesichert anzusehen. Für die Versuchsgruppe II liegt die Sicherung der Kalziumdifferenzen bei einer IV. zwischen 5% und 1% und für Phosphor unter 0,1%.

Beim Vergleich der Kontrollgruppe mit der Versuchsgruppe III zeigen die Kalzium- und Phosphorwerte mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit zwischen 1% und 0,1% eine signifikant gesteigerte Kalzium- und Phosphoreinlagerung nach vierwöchiger Behandlung mit 2,00 mg Dianabol.

Hauptversuch

Versuchsanordnung

Konnte im Vorversuch bei 6 Wochen alten Ratten eine anabole Wirkung festgestellt werden, so interessierte im Hauptversuch, wie sich dieser Einfluss bei drei Wochen alten Tieren auswirkt. Diese drei Wochen alten Tiere haben gerade die Laktationszeit überstanden, sind auf Nahrungsaufnahme selbst angewiesen und zeigen eine starke Wachstumstendenz. Betr. der Zahnung sind die Nagezähne und der erste Molar schon durchgebrochen, der zweite Molar befindet sich gerade im Durchbruch.

Die Nagezähne sind im ständigen Wachstum begriffen. Nach HEVESY's (74) Untersuchungen wächst bei einer jungen Ratte der Nagezahn wöchentlich um durchschnittlich 3,4 mm. Er besitzt in der apikalen Zone eine starke Neubildungsstätte. Zur Kalzium- und Phosphoruntersuchung bei Kontroll- und Versuchstieren wurde deshalb das Untersuchungsmaterial immer aus diesem apikalen Wurzelfeld genommen. Da sich der zweite Molar gerade im Durchbruch befindet und die stärkste Wurzelwachstumstendenz zeigt, wurde er für die Kalzium- und Phosphorbestimmung verwendet.

Bei vergleichenden Untersuchungen von gleichaltrigen, unbehandelten Kontrolltieren mit behandelten Versuchstieren sollte festgestellt werden, ob Dianabol einen Einfluss auf Kalzium und Phosphoreinlagerung in Knochen und Zähnen bei jungen Tieren ausübt. Die Versuchsgruppen unterstanden den gleichen Bedingungen, erhielten wie im Vorversuch "Altromin" und Wasser ad libitum. Die Gruppeneinteilung zeigt unten stehende Tabelle III.

Tabelle III

Gruppe	Anzahl der Tiere	Alter i. Wo.	Gewicht in g	Dianabol in mg	Versuchs- dauer in Wo.	Endgewicht in g
I	16	3	24	—	2	38
II	13	3	24	2,00	2	50
III	12	3	23	2,00	4	90

Gruppe I : Zählte 16 Tiere im Alter von 3 Wochen mit einem durchschnittlichen Gewicht von 24 g. Nach zweiwöchiger Versuchsdauer wurden 6 Tiere in Äthernarkose getötet und Femur, Tibia, Nagezahn und Molar auf den Kalziumgehalt untersucht. Die gefundenen Werte wurden zum Vergleich mit den Gruppen II und III verwendet. Die übrigen 10 Tiere wurden bis zum Versuchsende täglich gewogen und der Gruppe III zum Gewichtsvergleich gegenübergestellt.

Gruppe II : Setzte sich aus 13, ebenfalls 3 Wochen alten Tieren, zusammen, denen bei Versuchsbeginn 2,00 mg Dianabol i.m. injiziert wurden. Nach zweiwöchiger Versuchsdauer wurden auch diese Tiere in Äthernarkose getötet und Femur, Tibia, Nagezahn und zweiter Molar auf ihren Kalziumgehalt hin überprüft.

Gruppe III: Umfasste 12 Tiere im Alter von 3 Wochen. Zu Versuchsbeginn wurde den Tieren 2,00 mg Dianabol i.m. injiziert. Die Tiere wurden täglich gewogen und die Gewichtsveränderung mit der Gruppe I verglichen. Nach vierwöchiger Versuchsdauer wurden alle 12 Ratten in Äthernarkose getötet und Femur, Tibia, Incisivus und Molar auf ihren Kalzium- und Phosphorgehalt hin analysiert.

Ergebnisse des Hauptversuches

Betrachtungen zur Gewichtsveränderung

Wie aus der Versuchsanordnung hervorgeht, wurden zur Betrachtung der Gewichtsveränderung unter Dianaboleinfluss 10 Kontrolltiere im Alter von drei Wochen und einem Durchschnittsgewicht von 24 g und 10 Versuchstiere im gleichen Alter (2,00 mg Dianabol) und einem Durchschnittsgewicht von 23 g herangezogen.

Abbildung 4 Seite 40 zeigt das unterschiedliche Verhalten der beiden Gewichtskurven. Aus ihr ist der steile Anstieg der behandelten Gruppe gegenüber der unbehandelten Kontrollgruppe deutlich zu sehen. Gegen Ende der zweiten Woche wird die grösste Differenz zwischen den beiden Gruppen erreicht und von da ab verlaufen beide Gewichtskurven parallel miteinander bis zu Versuchsende.

Betrachtungen zur Kalzium- und Phosphorbestimmung

In nachfolgender Tabelle IV sind die Ergebnisse der Kalzium- und Phosphorbestimmung aus Femur, Tibia, Nagezahn und Molar der Kontrollgruppe I und den Versuchsgruppen II und III zusammengestellt. Die Aufschlüsselung der Werte ist aus dem Nachtrag Seite 51 zu ersehen. Die Untersuchungen erfolgten genau nach dem im Vorversuch angegebenen Verfahren.

Abb. 2

3 Wochen alte Kontrolltiere
wurden gleichaltrigen, mit
Dianabol behandelten Tieren
(2,00 mg) in ihrer unter-
schiedlichen Gewichts Zunahme
gegenübergestellt.

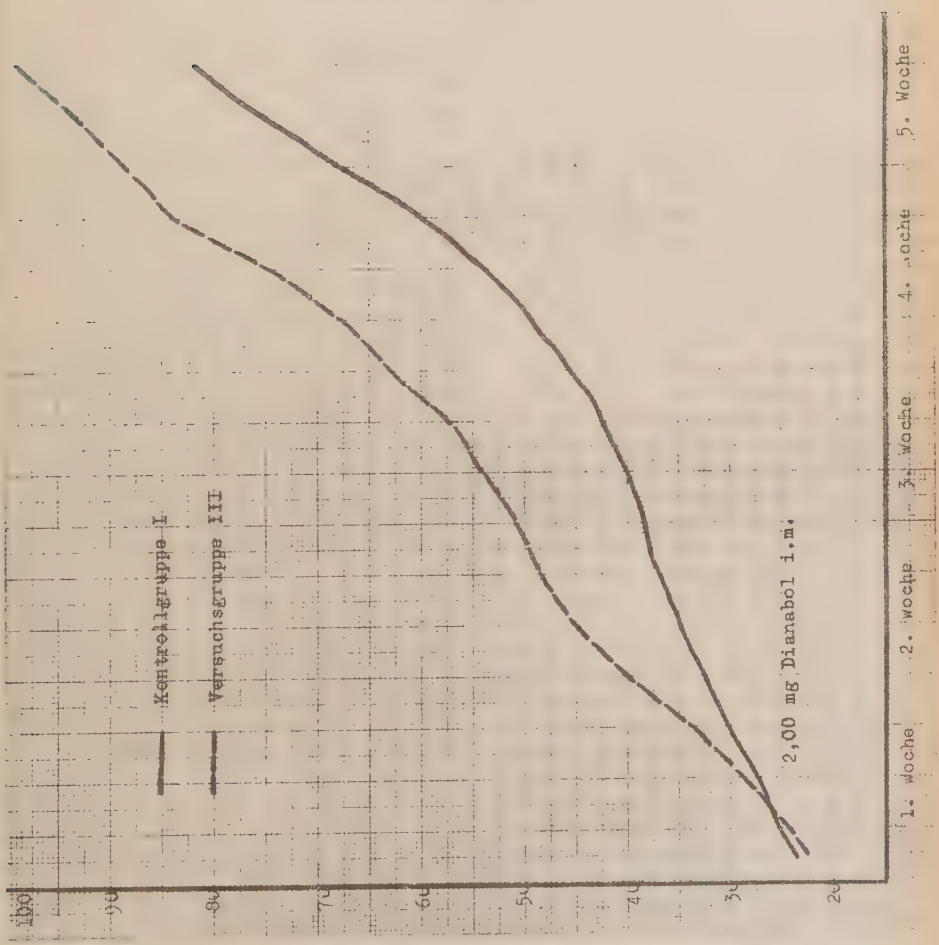


Tabelle IV

Durchschnittswert ($\bar{x}$) und Standardabweichung des Mittelwertes ($s_{\bar{x}}$)

Gruppe	Ca-Gehalt der Asche in %			P-Gehalt der Asche in %		
	Knochen	Nagezahn	Molar	Knochen	Nagezahn	Molar
I Zahl d. Fälle=6	34,8 ± 0,23	33,7 ± 0,24	34,7 ± 0,14	21,0 ± 0,25	21,1 ± 0,27	20,9 ± 0,11
II Zahl d. Fälle=13	36,9 ± 0,31	36,0 ± 0,24	38,0 ± 0,25	- -	- -	- -
III Zahl d. Fälle=12	37,5 ± 0,19	36,8 ± 0,26	38,3 ± 0,30	24,2 ± 0,35	25,5 ± 0,40	24,8 ± 0,44

Vergleich der Kontrollgruppe I mit der Versuchsgruppe III

Ca-Wert Knochen: $t_{\text{emp.}} = 8,5$ $t_{0,1\%} = 4,02 < 8,5$

Ca-Wert Nagezahn: $t_{\text{emp.}} = 7,5$ $t_{0,1\%} = 4,02 < 7,5$

Ca-Wert Molar: $t_{\text{emp.}} = 8,1$ $t_{0,1\%} = 4,02 < 8,1$

P-Wert Knochen: $t_{\text{emp.}} = 6,3$ $t_{0,1\%} = 4,78 < 6,3$

P-Wert Nagezahn: $t_{\text{emp.}} = 7,7$ $t_{0,1\%} = 4,78 < 7,7$

P-Wert Molar: $t_{\text{emp.}} = 7,0$ $t_{0,1\%} = 4,78 < 7,0$

Vergleich der Kontrollgruppe I mit der Versuchsgruppe II

Ca-Wert Knochen: $t_{\text{emp.}} = 4,3$ $t_{0,1\%} = 3,97 < 4,3$

Ca-Wert Nagezahn: $t_{\text{emp.}} = 6,0$ $t_{0,1\%} = 3,97 < 6,0$

Ca-Wert Molar: $t_{\text{emp.}} = 8,4$ $t_{0,1\%} = 3,97 < 8,4$

Die statistische Auswertung ergab:

1. Aus der statistischen Berechnung ist zu ersehen, dass zwischen der Kontrollgruppe I und Versuchsgruppe II ein signifikanter Unterschied in den gefundenen Kalzium- und Phosphorwerten von Knochen, Incisivus und Molaren besteht,
2. Wie aus dem Vergleich der Werte der Kontrollgruppe I und der Versuchsgruppe III ersichtlich ist, besteht auch hier ein statistisch gesicherter Unterschied, der auch durch den Rangtest nach WILCOXON bestätigt wurde.

Die unter anaboler Behandlung stehenden, drei Wochen alten, Ratten zeigen, wie aus dem Vergleich der beiden Versuchsgruppen II und III mit der unbehandelten Kontrollgruppe ersichtlich ist, eine signifikante Steigerung ihrer Kalzium- und Phosphoreinlagerung in Knochen, Incisivus und Molar.

In folgenden graphischen Darstellungen werden im Vergleich die ermittelten Durchschnittswerte bildlich dargestellt.

Graphische Darstellung zu Tabelle IV

Legende zu Abb. 3. In unten stehender Abbildung werden die statistischen Ergebnisse graphisch dargestellt. Die durchschnittlichen Kalziumwerte von Knochen, Nagezahn und Molar der Kontroll- und Versuchsgruppe I und II sind durch Säulen wiedergegeben. Der Bereich, in dem sich mit einer W. von 0,27 % der Durchschnittswert der Grundgesamtheit befindet, ist durch eine obere und untere Grenze angegeben, die sich aus der Standardabweichung des Mittelwertes ($s_{\bar{x}}$) multipliziert mit dem entsprechenden $t_{0,27,5}$ -Wert errechnen lassen.

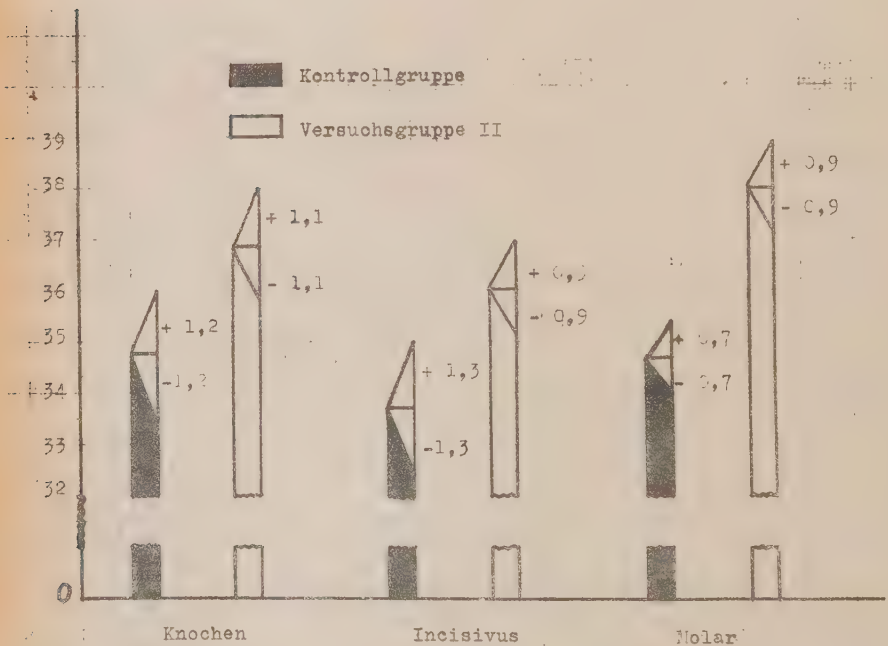


Abb. 3

Legende zu Abb. 4. In dieser Abbildung werden, wie oben, die aus der Kontrollgruppe und der Versuchsgruppe III ermittelten Gruppendurchschnittswerte bildlich wiedergegeben. Durch eine obere und untere Grenze ist der Bereich angegeben, in dem sich, mit einer IV. von 0,27 %, der Durchschnittswert der Grundgesamtheit befindet.

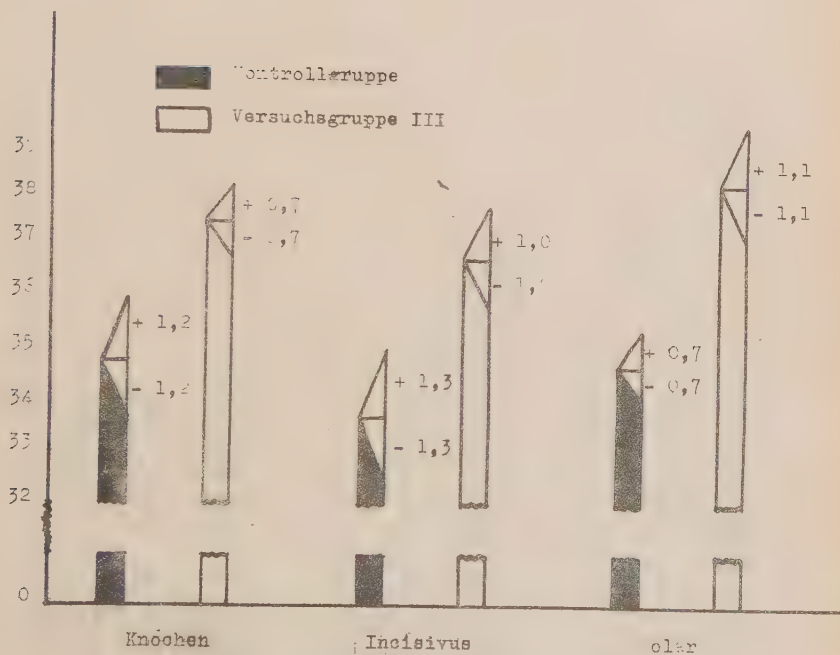
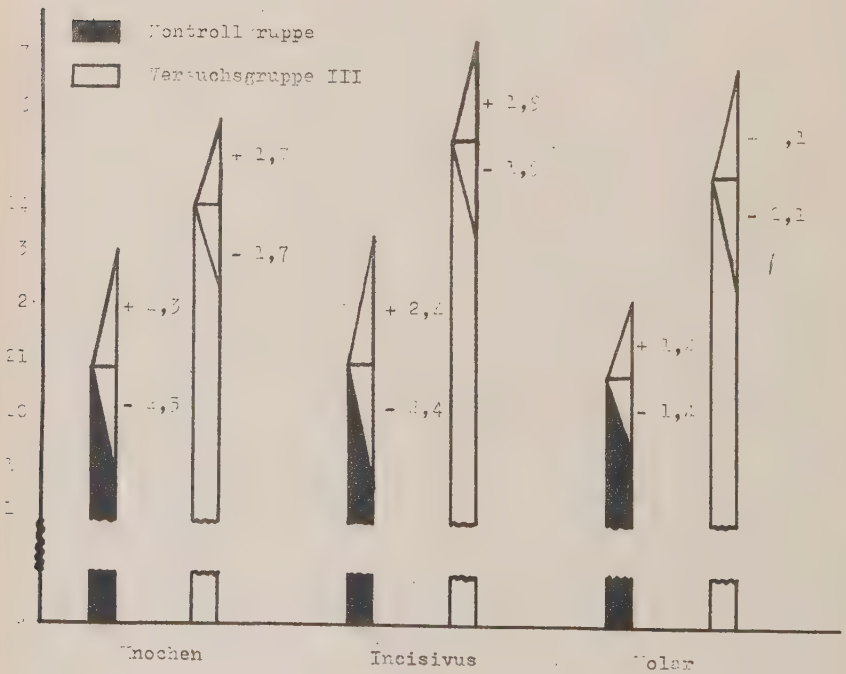


Abb. 4

Legende zu Abb. 5. Wie in den vorhergehenden Abbildungen werden nachfolgend die ermittelten Gruppendurchschnittswerte der Phosphoranalysen aus Knochen, Nagenzahn und Molar der unbehandelten Kontrollgruppe und der Versuchsgruppe III graphisch dargestellt. Der Durchschnittswert der Grundgesamtheit liegt auch hier, wie schon oben angegeben, in dem ebenfalls angegebenen Schwankungsbereich. Die geringfügigen Überschneidungen der Grenzbereiche schliessen nicht unbedingt einen signifikanten usfall des t-Testes aus.



Ad. Abb. 6. Die Ergebnisse der Kalziumanalysen des Hauptversuches sind hier noch einmal graphisch zusammengefasst. Die bereits oben statistisch gesicherte, erhöhte Kalziumeinlagerung in Knochen und Zähnen bei drei Wochen alten Tieren mit anaboler Behandlung ist in dieser Abbildung deutlich zu sehen. Der Vergleich zeigt, dass die entsprechende Wirkung bereits in den ersten vierzehn Tagen eingetreten ist, denn bei der Versuchsgruppe III, mit Ihrer vierwöchigen Behandlung, ist keine wesentliche Differenz gegenüber den zweiwöchig behandelten Tieren zu sehen.

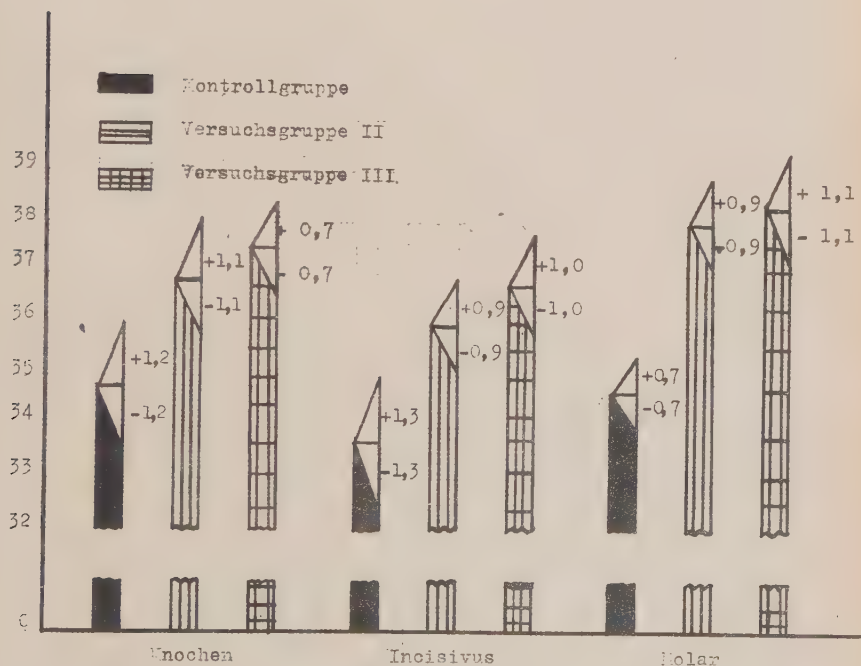


Abb. 6

Diskussion

In den vorliegenden Untersuchungen wurde die anabole Wirkung des Dianabols an Ratten untersucht.

1. Die bekannte Wirkung einer gesteigerten Eiweissynthese und der damit bedingten Gewichtszunahme konnte im Vorversuch an 6 Wochen alten Ratten bestätigt werden. Aus dem Vergleich der beiden Gewichtskurven ist dies deutlich zu erkennen. (Abb. 1)

Beim Vergleich der beiden Gewichtskurven in Abb. 2 lässt sich feststellen, dass bei den zu Versuchsbeginn 3 Wochen alten Tieren während der vierwöchigen Behandlung die gleiche anabole Wirkung in Erscheinung tritt. Gegen Ende des Versuches lässt sich eine deutliche Annäherung der Versuchskurve zur Kontrollkurve erkennen. Die Depotwirkung des injizierten Dianabols scheint zu diesem Zeitpunkt zu verblassen und die bekannte Tatsache, dass nach Absetzen der Hormonzufuhr das gespeicherte Eiweiss zum Teil wieder abgebaut wird scheint sich daraus zu erklären (43).

2. Bei der Betrachtung der Änderung im Kalzium- und Phosphorgehalt in Knochen und Zähnen unter Dianaboleinfluss lies sich feststellen:

- a) Bei 6 Wochen alten Tieren lässt sich nach zweiwöchiger Versuchsdauer nur ein geringfügiger Unterschied feststellen.
- b) Nach vierwöchiger Behandlungsdauer wird bei 6 Wochen alten Tieren ein deutlicher Unterschied im Kalzium- und Phosphorgehalt in Knochen und Zähnen beim Vergleich von Kontroll- und Versuchstieren erkennbar.
- c) Bei jugendlichen, 3 Wochen alten Tieren führt eine zweiwöchige Behandlungsdauer zu fast dem gleichen Effekt wie die vierwöchige Behandlung 6 Wochen alter Tiere. Dies gibt Anlass anzunehmen, dass bei jungen Tieren unter einem anabolen Einfluss eine deutlich verbesserte, organische Matrix

in Knochen und Zähnen, die sich in der Entwicklung befinden, gebildet werden muss. Sekundär führt dann diese verbesserte, organische Matrix zu einer erhöhten Phosphor- und Kalziumeinlagerung.

- d) Mit den Kalzium- und Phosphorwerten der Versuchsgruppe III (drei Wochen alte Tiere nach vierwöchiger Behandlungsdauer) sieht es im Vergleich mit der Kontrollgruppe I nicht viel anders aus als wie bei der Versuchsgruppe II. Auch hier sind die gefundenen Kalzium- und Phosphorergebnisse ein eindeutiger Beweis für den erhöhten Mineralgehalt. Beim Vergleich der Versuchsgruppe II mit der Versuchsgruppe III ist es interessant festzustellen, dass unter der längeren Behandlungsdauer kein wesentlicher Unterschied auffällt. Daraus lässt sich schliessen, dass mit einer einmaligen Dosis von 2,00 mg Dianabol schon nach 2 Wochen eine Maximalwirkung erreicht wird, die auch nach vierwöchiger Versuchsdauer noch anzutreffen ist.

Aus all diesen Ergebnissen lässt sich wohl eindeutig feststellen, dass eine Beeinflussung des wachsenden und reifenden Zahnhartgewebes möglich ist. Bei jungen Tieren, die sich im floriden Wachstum befinden und deren Zahndurchbruch und Entwicklung im Begriffe sind, führt eine anabole Behandlung zu einem deutlichen Gewichts- und Mineralunterschied gegenüber den unbehandelten Kontrolltieren. Aus klinischen wie experimentellen Tatsachen war ja bekannt, dass bei vollständigem Ausfall der Keimdrüsenfunktion osteoporotische Knochenveränderungen auftreten, die durch anabole Steroide wieder normalisiert werden können.

Über welchen Mechanismus sich dieser Ablauf gestaltet wäre zu spekulativ betrachtet. Die Tatsache der gefundenen, unterschiedlichen, signifikanten Kalzium- und Phosphorwerte deutet auf die Verabreichung eines synthetischen, anabolen Steroidderivates. In wie weit damit der Karies vorgebeugt werden kann, ob durch die verbesserte Mineraleinlagerung oder durch die sonstigen anabolen Wirkungen, bleibt den weiteren Untersuchungen überlassen.

VII. Zusammenfassung

An 71 weissen Ratten (Stamm SPRAGUE DAWLEY) wurde untersucht, ob die parenterale Verabreichung eines anabolen Wirkstoffes (Dianabol) zu einer Gewichtsveränderung und Mineralisationsveränderung in Knochen und Zähnen führt.

Der Vorversuch enthielt 35 Ratten im Alter von 6 Wochen. Als Ergebnis einer einmaligen Dianabolinjektion zeigte sich:

1. Eine deutliche Steigerung der Gewichtszunahme, die bis zu einem bestimmten Zeitpunkt unter Dianaboleinfluss ansteigt, um dann parallel, ohne weitere Änderung zur Kontrollgruppe, bis zu Versuchsende zu verlaufen.
2. Nach zweiwöchiger Versuchsdauer eine erhöhte Kalzium- und Phosphoreinlagerung in Knochen und Zähnen.
3. Und nach vierwöchiger Versuchsdauer ein signifikanter Kalzium- und Phosphorunterschied in Knochen und Zähnen, gegenüber unbehandelten Kontrolltieren.

Im Hauptversuch wurden die gleichen Untersuchungen an drei Wochen alten Ratten durchgeführt, deren Ergebnis:

1. Eine ebenfalls sichtbare Gewichtszunahme zeigt.
2. Schon nach zweiwöchiger Versuchsdauer zu einer signifikant verbesserten Kalzium- und Phosphoreinlagerung in Knochen und Zähnen führt.
3. Nach vierwöchiger Behandlungsdauer keinen wesentlichen Unterschied gegenüber einer zweiwöchigen, aber den gleichen signifikanten Effekt gegenüber den unbehandelten Tieren erkennen lässt.

Nachtrag zu den Tabellen

Vorversuch Gruppe I

Tabelle V

6 unbehandelte, 8 Wochen alte Kontrolltiere, Durchschnittsgewicht 72 g

Einzelergebnisse der Ca.-Analyse

Gru.- und Durchschnitts-
wert u. Standardabweichung d. Mittelwertes

	<u>Hier 1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>	<u>5</u>	<u>6</u>	
Femur:	36,1	36,2	36,0	36,8	35,8	35,2	
	33,9	36,0	36,2	36,0	36,2	35,0	
Fibia:	33,3	35,8	35,0	35,4	36,8	35,8	$\bar{x} = 35,6$
	33,4	36,0	36,0	36,0	35,6	36,0	$s_{\bar{x}} = \pm 0,29$
$\bar{x}$:	34,2	36,0	35,8	36,0	36,1	35,5	
Incisivus:	33,3	34,7	33,8	33,2	34,6	33,0	$\bar{x} = 34,1$
	35,9	35,3	35,2	34,0	33,4	33,3	$s_{\bar{x}} = \pm 0,27$
$\bar{x}$:	34,6	35,0	34,5	33,6	34,0	33,2	
Molar:	35,4	35,3	35,4	33,4	35,3	33,4	$\bar{x} = 34,7$
	34,8	36,0	35,2	34,7	34,6	34,0	$s_{\bar{x}} = \pm 0,34$
$\bar{x}$:	35,1	35,7	35,3	33,7	34,9	33,7	

Vorversuch Gruppe I

Tabelle VI

6 unbehandelte, 8 Wochen alte Kontrolltiere, Durchschnittsgewicht 72 g

Einzelergebnisse der P-Analyse

Gruppendurchschnitts-
wert u. Standardabweichung d. Mittelwertes

	<u>Tier 1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>	<u>5</u>	<u>6</u>	
Femur:	20,8	21,4	21,0	22,8	20,4	21,5	
	20,0	21,5	22,4	21,2	21,0	21,6	
Tibia:	23,5	20,5	22,4	19,0	21,8	21,5	$\bar{x} = 21,5$
	22,5	21,8	22,3	20,6	22,4	22,0	$s_{\bar{x}} = \pm 0,15$
$\bar{x}$:	21,7	21,3	22,0	20,9	21,4	21,6	
Incisivus:	21,8	20,6	21,3	21,8	23,6	21,0	$\bar{x} = 21,8$
	21,9	20,6	21,8	21,0	23,5	21,9	$s_{\bar{x}} = \pm 0,37$
$\bar{x}$:	21,9	20,8	21,6	21,4	23,5	21,5	
olar:	1,8	1,1	1,2	2,8	22,8	21,3	$\bar{x} = 21,5$
	21,7	22,3	20,4	21,	20,2	22,5	$s_{\bar{x}} = \pm 0,14$
$\bar{x}$:	1,8	21,7	21,3	21,0	21,5	21,0	

Vorversuch Gruppe II

Tabelle VII

5 behandelte, 8 wochen alte Tiere, Durchschnittsgewicht 25 g

Einzelergebnisse der Ca-Analyse

Gruppendurchschnitts-
wert u. Standardabweichung d. Mittelwertes

	<u>Tier 1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>	<u>5</u>	
Femur:	35,4	36,9	36,4	36,9	37,3	
	35,9	35,8	36,3	36,7	36,8	
Tibia:	38,7	35,2	37,2	37,4	35,0	$\bar{x} = 36,5$
	34,7	38,0	35,4	36,8	32,3	$s_{\bar{x}} = \pm 0,15$
$\bar{x}$:	36,1	36,5	36,3	36,9	36,8	
Incisivus:	37,8	37,7	35,4	35,4	36,1	$\bar{x} = 36,3$
	39,6	36,4	34,0	35,6	35,5	$s_{\bar{x}} = \pm 0,70$
$\bar{x}$:	38,7	37,1	34,7	35,5	35,8	
Molar:	37,0	37,0	37,2	39,5	36,0	$\bar{x} = 37,5$
	37,3	36,2	36,3	40,1	36,2	$s_{\bar{x}} = \pm 0,57$
$\bar{x}$:	37,2	37,0	36,8	39,8	36,1	

Vorversuch Gruppe II

Tabelle VIII

4 behandelte, 8 Wochen alte Tiere, Durchschnittsgewicht 85 g

Einzelergebnisse der P-Analyse

Gruppendurchschnitts-
wert u. Standardabweichung d. Mittelwertes

	<u>Tier 1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>	
Femur:	23,8	22,7	26,4	21,3	
	23,0	24,3	22,2	23,2	
Fibia:	25,0	22,5	28,2	21,1	$\bar{\bar{x}} = 24,7$
	25,0	26,8	26,4	22,9	$s_{\bar{\bar{x}}} = \pm 0,39$
$\bar{\bar{x}}$:	24,2	24,6	25,8	24,1	
Incisivus:	25,1	24,8	24,5	25,0	$\bar{\bar{x}} = 24,6$
	24,5	23,2	24,9	25,0	$s_{\bar{\bar{x}}} = \pm 0,22$
$\bar{\bar{x}}$:	24,8	24,0	24,7	25,0	
Molar:	23,9	23,9	24,6	24,0	$\bar{\bar{x}} = 24,2$
	24,1	25,4	22,4	25,0	$s_{\bar{\bar{x}}} = \pm 0,27$
$\bar{\bar{x}}$:	24,0	24,7	23,5	24,5	

Vorversuch Gruppe III

Tabelle IX

4 behandelte, 10 Wochen alte Tiere, Durchschnittsgewicht 140 g

Einzelergebnisse der Ca-Analyse

Gruppendurchschnitts-
wert u. Standardabweichung d. Mittelwertes

	Tier 1	2	3	4	
Pemur:	37,7	37,4	37,8	36,0	
	36,0	38,8	37,0	38,0	
Tibia:	36,2	38,3	37,8	37,0	$\bar{\bar{x}} = 37,4$
	38,3	37,0	38,0	36,2	$s_{\bar{x}} = \pm 0,22$
$\bar{x}$:	37,0	37,9	37,6	37,0	
Incisivus:	36,1	35,3	35,8	34,8	$\bar{\bar{x}} = 35,4$
	35,5	35,6	35,0	35,2	$s_{\bar{x}} = \pm 0,16$
$\bar{x}$:	35,8	35,5	35,4	35,0	
Molar:	39,0	38,0	37,2	38,4	$\bar{\bar{x}} = 38,2$
	38,6	40,0	37,0	37,8	$s_{\bar{x}} = \pm 0,43$
$\bar{x}$:	38,8	39,0	37,1	38,1	

Vorversuch Gruppe III

Tabelle X

4 behandelte, 10 Wochen alte Tiere, Durchschnittsgewicht 140 g

Einzelergebnisse der P-Analyse

Gruppendurchschnitts-
wert u. Standardabweichung d. Mittelwertes

	<u>Tier 1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>	
Femur:	27,0	24,2	25,2	27,0	
	26,0	25,6	23,0	25,0	
Tibia:	26,5	25,8	23,0	25,3	$\bar{\bar{x}} = 25,4$
	27,3	26,0	22,6	26,8	$s_{\bar{x}} = \pm 0,47$
$\bar{x}$:	26,7	25,4	23,5	26,0	
Incisivus:	27,5	23,3	24,6	25,4	$\bar{\bar{x}} = 25,3$
	26,0	25,5	23,3	25,0	$s_{\bar{x}} = \pm 0,55$
$\bar{x}$:	26,8	25,4	24,0	25,2	
Molar:	24,2	26,0	24,2	28,0	$\bar{\bar{x}} = 26,0$
	25,8	27,8	24,8	27,4	$s_{\bar{x}} = \pm 1,1$
$\bar{x}$:	25,0	26,9	24,5	27,7	

Hauptversuch Gruppe I

Tabelle XI

6 unbehandelte, 5 Wochen alte Tiere, Durchschnittsgewicht 35 g

Einzelergebnisse der Ca-Analyse

Gruppendurchschnitts-
wert u. Standardabweichung d. Mittelwertes

	<u>Tier 1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>	<u>5</u>	<u>6</u>	
Femur:	35,4	34,0	34,2	35,8	36,1	34,7	
	34,0	34,7	34,0	35,9	33,9	35,3	
Tibia:	34,8	34,7	34,3	35,6	33,3	35,3	$\bar{x} = 34,8$
	34,6	34,4	35,0	35,9	33,4	34,7	$s_{\bar{x}} = \pm 0,23$
$\bar{x}$:	34,7	34,5	34,4	35,8	34,2	35,0	
Incisivus:	33,4	33,5	33,5	33,0	32,3	34,7	$\bar{x} = 33,7$
	32,8	34,6	34,9	33,8	34,0	34,4	$s_{\bar{x}} = \pm 0,24$
$\bar{x}$:	33,1	34,1	34,2	33,4	33,2	34,5	
Molar:	35,0	34,0	34,0	33,8	34,8	35,2	$\bar{x} = 34,7$
	35,0	35,0	34,8	34,8	35,4	34,8	$s_{\bar{x}} = \pm 0,14$
$\bar{x}$:	35,0	34,5	34,4	34,3	35,1	35,0	

Hauptversuch Gruppe I

Tabelle XII

4 unbehandelte, 5 Wochen alte Tiere, Durchschnittsgewicht 35 g

Einzelergebnisse der P-Analyse

Gruppendurchschnitts-
wert u. Standardabweichung d. Mittelwertes

	<u>Tier 1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>	
Femur:	21,5	21,5	20,0	21,4	
	21,6	21,3	20,4	20,4	
Tibia:	21,5	21,2	20,8	21,1	$\bar{x} = 21,0$
	21,2	20,9	19,9	21,2	$s_{\bar{x}} = \pm 0,25$
$\bar{x}$:	21,5	21,2	20,3	21,0	
Incisivus:	21,7	20,8	21,0	20,6	$\bar{x} = 21,1$
	21,2	21,1	20,3	20,9	$s_{\bar{x}} = \pm 0,27$
$\bar{x}$:	21,5	20,5	20,7	20,8	
Molar:	21,1	20,9	21,1	20,7	$\bar{x} = 20,9$
	20,6	20,8	20,4	21,5	$s_{\bar{x}} = \pm 0,11$
$\bar{x}$:	20,9	20,9	20,8	21,1	

Lebversuch Gruppe II

alle III

17 behandelt, 5 wochen alte Tiere, durchschnittsgewicht 52 g

inzelergebnisse der Ca- nalyse

Gruppendurchschnitts-
wert u. Standardabwei-
chung d. Mittelwertes

	Tier 1	2	3	4	5	6	
Femur:	35,5	37,8	38,2	38,4	37,1	36,2	
	36,0	35,5	37,8	38,4	37,8	36,4	
Tibia:	35,2	37,6	37,2	36,8	38,4	37,8	$\bar{x} = 36,9$
	35,4	36,8	37,0	38,2	37,0	37,4	$s_{\bar{x}} = \pm 0,31$
$\bar{x}$:	36,5	36,7	37,6	37,9	37,6	36,7	

	Tier 7	8	9	10	11	12	13
Femur:	35,2	40,2	37,0	35,0	37,3	37,0	36,6
	34,8	40,0	36,4	35,0	38,7	36,2	36,0
Tibia:	34,7	37,9	38,8	35,2	36,1	38,3	37,0
	35,7	37,9	37,6	35,2	37,6	36,2	36,0
$\bar{x}$:	35,1	39,0	37,5	35,1	37,4	36,9	36,6

	Tier 1	2	3	4	5	6	
Incisivus:	35,4	37,8	35,1	36,0	35,2	35,6	$\bar{x} = 36,0$
	35,6	37,1	35,8	37,2	35,8	35,4	$s_{\bar{x}} = \pm 0,24$
$\bar{x}$:	35,5	37,5	35,5	36,6	35,5	35,5	

	Tier 7	8	9	10	11	12	13
Incisivus:	35,0	37,4	36,4	36,3	34,0	36,8	36,6
	34,6	36,2	37,0	35,0	35,8	37,6	36,4
$\bar{x}$:	34,8	36,8	36,7	35,7	34,9	37,2	36,5

Fortsetzung zu Tabelle 13 von Seite 60

13 behandelte, 5 Wochen alte Tiere, Durchschnittsgewicht 50 g

Einzelergebnisse der Ca-Analyse

Gruppendurchschnitts-
wert u. Standardabweichung d. Mittelwertes

	Tier 1	2	3	4	5	6	
Molar:	38,9	37,4	38,8	39,1	36,2	39,3	$\bar{x} = 38,0$
	38,2	37,1	38,1	39,6	36,4	38,4	$s_{\bar{x}} = \pm 0,25$
$\bar{x}$:	38,6	37,3	38,5	39,4	36,3	38,9	

	Tier 7	8	9	10	11	12	13
Molar:	36,8	38,5	40,5	37,4	37,4	36,0	38,8
	37,5	37,6	38,0	37,6	37,0	38,4	38,8
$\bar{x}$:	37,2	38,1	39,3	37,5	37,2	37,2	38,8

Hauptversuch Gruppe III

Tabelle XIV

12 behandelte, 7 Wochen alte Tiere, Durchschnittsgewicht 90 g

Einzelergebnisse der Ca-Analyse

Gruppendurchschnitts-
wert u. Standardabweichung d. Mittelwertes

	Tier 1	2	3	4	5	6	
Molar:	37,5	37,7	39,8	38,2	39,1	39,0	$\bar{x} = 38,3$
	38,2	35,2	38,5	37,8	40,0	39,5	$s_{\bar{x}} = \pm 0,30$
$\bar{x}$:	37,9	36,5	39,2	38,0	39,5	39,3	

	Tier 7	8	9	10	11	12
Molar:	37,0	39,5	40,6	38,7	36,6	38,0
	37,2	39,2	38,0	37,8	37,2	38,2
$\bar{x}$:	37,1	39,4	39,3	38,3	36,9	38,1

Fortsetzung zu Tabelle XIV von Seite 61

12 behandelte, 7 Wochen alte Tiere, Durchschnittsgewicht 90 g

Einzelergebnisse der Ca-Analyse

Gruppendurchschnitts-
wert u. Standardabweichung
d. Mittelwertes

	Tier 1	2	3	4	5	6
Remur:	36,2	36,0	37,8	37,6	38,2	38,0
	37,2	37,2	38,5	37,4	38,2	38,5
Tibia:	37,6	37,9	38,2	36,0	38,4	38,3
	37,4	36,2	38,2	37,6	38,2	39,1
$\bar{x}$:	37,1	36,8	38,2	37,2	38,4	38,5

$$\bar{\bar{x}} = 37,5$$

$$s_{\bar{x}} = \pm 0,19$$

	Tier 7	8	9	10	11	12
Remur:	37,0	36,8	36,2	37,6	37,0	37,2
	37,6	36,7	37,9	37,2	38,5	36,0
Tibia:	38,0	36,3	39,2	36,8	36,4	36,4
	38,8	36,4	38,0	37,0	36,6	37,2
$\bar{x}$:	37,8	36,5	37,8	37,2	37,1	36,9

	Tier 1	2	3	4	5	6
Incisivus:	36,0	36,0	35,2	35,2	38,4	37,4
	37,8	36,0	37,2	37,6	36,8	37,4
$\bar{x}$:	36,9	36,0	36,2	36,4	37,6	37,4

$$\bar{\bar{x}} = 36,8$$

$$s_{\bar{x}} = \pm 0,26$$

	Tier 7					
Incisivus:	39,1	35,2	38,0	36,1	37,7	37,2
	38,1	35,2	37,2	36,0	35,8	36,6
$\bar{x}$:	38,6	35,2	37,6	36,1	36,3	36,9

Hauptversuch Gruppe III

Tabelle XV

7 behandelte, 7 Wochen alte Tiere, Durchschnittsgewicht 90 g

Einzelergebnisse der P-Analyse								Gruppendurchschnitts- wert u. Standardabweichung d. Mittelwertes
	Tier 1	2	3	4	5	6	7	
Femur:	24,0	24,5	22,4	25,6	26,0	26,0	24,4	
	24,3	21,6	24,4	23,0	26,0	24,0	25,2	
Tibia:	24,3	24,5	21,0	23,6	24,1	25,4	23,6	$\bar{x} = 24,2$
	22,4	21,6	25,8	23,0	26,0	26,0	25,2	$s_{\bar{x}} = \pm 0,35$
$\bar{x}$:	23,8	23,1	23,4	23,8	25,5	25,3	24,6	
Incisivus:	26,0	24,0	26,1	27,0	25,0	25,2	26,8	$\bar{x} = 25,5$
	27,2	26,2	27,1	25,0	23,0	23,2	25,8	$s_{\bar{x}} = 0,40$
$\bar{x}$:	26,6	25,1	26,6	26,0	24,0	24,2	26,3	
Molar:	23,7	23,0	26,8	25,3	24,0	26,4	24,7	$\bar{x} = 24,8$
	23,6	23,4	26,8	24,0	24,0	26,5	24,5	$s_{\bar{x}} = \pm 0,44$
$\bar{x}$:	23,7	23,2	26,8	24,7	24,0	26,5	24,6	

VIII. Literaturverzeichnis

1. SÄLLER, K. : Karies als Symptom. D.Z.Z. 10 : 148, (1955).
2. EULER, H. : Die Kariesätiologie. Karl-Hanser-Verlag, München, 33, 35 (1948).
3. SUDHOFF, K. : Geschichte der Zahnheilkunde. Ambrosius-Barth-Verlag, Leipzig, 25 (1921).
4. ENGEL, W. : Pathologie und Therapie der Zähne. Tazzelwurm-Verlag, Stuttgart, 62, (1952).
5. GREVE, H. Ch. : Die Zahnkaries. Wiss. Verlg. Ges. m.b.H., Stuttgart, 9 - 33, (1949).
6. MILLER, W. D. : Agency of micro-organisms in decay of human teeth. Dent. Cosmos 25 : 1, (1883).
7. MILLER, W. D. : Die Mikroorganismen der Mundhöhle. Thieme-Verlag, Leipzig, 2. Auflg. (1892).
8. MILLER, W. D. : Dental caries. Indep. Pract. 4 : 260, (1883).
9. KITE, O. W., SHAW, J. H. and SOGNAES, R. F. : The prevention of experimental tooth decay by tube-feeding. J. Nutrition 42 : 89, (1950).
10. EGGERS-LURA, H. : Enzyme des Speichels und der Zähne. Karl-Hanser-Verlag, München, 45, 58 (1949).
11. EGGERS-LURA, H. : Die Bedeutung der Enzyme für die Kariespathogenese. Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde in Vortrg. H. 4 48, (1950).

12. EGGERS-LURA, H. : Papierchromatographische Untersuchungen über den Gehalt an labilen, energiereichen Phosphaten im Speichel von kariesresistenten und kariesaktiven Personen. D.Z.Z., 11 : 70, (1956).
13. EGGERS-LURA, H. : Die Bedeutung der Phosphatase in der Kariespathogenese. Schweiz. Monatszeitschr. für Zahnheilkd. 12 : 1067, (1948).
14. FORSHUEVUD, S. : Normale und pathologische Biologie des Zahnsystems. Berlin-Bielefeld-München, 208, 213, (1953).
15. FORSHUEVUD, S. : Betrachtungen über die Pathogenese der Zahnkaries. Zahn-, Mund- und Kieferklinik in Vorträgen, 4 : 18, (1950).
16. RHEINWALD, U. : Die Karieszähne als Korrosionserscheinung. Eine ätiologische Studie. Joh.-Ambrosius-Barth-Verlag, Leipzig, 90 - 157, (1956).
17. RHEINWALD, U. : Neue Ergebnisse der Kariesforschung. D.Z.Z. 8 : 174, (1953).
18. HERRMANN, M. : Gedanken und Untersuchungen über die Karieskorrosionstheorie. Zahnärztl. Praxis, 12 : 229, (1961).
19. EULER, H. : Handbuch der Zahnheilkunde. Wien (1904).
20. MEYER, W. : Nahrung und Karies. Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde in Vortr. 4 : 121, (1950).
21. KLUSSMANN, W. : Gebissverfall und Ernährung. Hippokrates-Verlag, Stuttgart-Leipzig, 21, (1936).

22. PROELL, F. : Zahnaufbau und Zahnzerfall in Abhängigkeit von der Ernährung. Joh.-Ambrosius-Barth-Verlag, Leipzig, 73, 98, (1956).
23. HERRMANN, M. und CREMER, H. D. : Tierexperimentelle Untersuchungen über Ernährung und Zahnkaries, Auswirkungen auf Struktur und chemischen Aufbau der Zähne. D.Z.Z. 8 : 61, (1953).
24. MULLNEY, M. : Karies und Ernährung. D.Z.Z. 10 : 899, (1955).
25. KWIL, A. : Über die Rolle des Speichels bei der Kariesgenese. Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde in Vortrg. 4 : 53, (1950).
26. ROZEK, F. : Xerostomie und Kariesgenese unter Berücksichtigung tierexperimenteller Untersuchungen. Med. Habil. Schr., Mainz, (1958), S. 86.
27. ZELDOW, B. J. : Antibacterial activity of mixed an parotis human saliva; a preliminary report. J. dent. Res. 34 : 737, (1955).
28. REBEL, H. H. : Karies dentium. Hypothese, Theorie und Tatsachen. D.Z.Z. 7 : 985, (1952).
29. SIGMUND, H. und ELBER, R. : Pathologie und Histologie der Mundhöhle. S.-Hirzel-Verlag, Leipzig, 94 - 130, (1926).
30. BUHS, A. : Zahnkaries, Speichel und Schwangerschaft. Joh.-Ambrosius-Barth-Verlag, Leipzig, 50, (1959).
31. ISHART, G. : Brit. Dent. J. 64 : 129, (1938).
32. HATTEMER, A. J. : Persönliche Mitteilung.

33. PRADER, A. : Wachstum und Entwicklung. Klinik der inneren Sekretion. Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 21 - 65, (1957).
34. FASSBENDER, G. : Pathologie des endokrinen Systems. D.Z.Z. 17 : 184, (1962).
35. HODGEBOOM, J. : Amer. Dent. Ass. 24 : 422, (1937).
36. HEYDEN, P. : Schilddrüseninsuffizienz und Zähne. D.Z.Z. 15 : 1058, (1960).
37. BIEDEL, : Zit. Buhs, A. Zahnkaries, Speichel und Schwangerschaft. Joh.-Ambrosius-Barth-Verlag, Leipzig, (1959).
38. WEINMANN, : Stoffwechselbefunde bei der diffusen Atrophie des Alveolarknochens. Stomat 25 : 822, (1927).
39. ADLER, P. und VEGH, : Über Zähne und Gebiss von Jugendlichen mit hypophysären Störungen. D.Z.Z. 5 : 67, (1950).
40. ADLER, P. : Über einzelne Probleme im Zusammenhang mit dem kontinuerlichen Zahndurchbruch. D.Z.Z. 4 : 1174, (1947).
41. WITZ, H. : Lehrbuch der Histologie und mikroskopischen Anatomie des Menschen. Schatthauer-Verlag, Stuttgart, 112, (1957).
42. SCHULT, H. : Stress beherrscht unser Leben. Eoon-Verlag, Düsseldorf, 249 - 287, (1957).
43. ROBBINS, R. : Die Hormone. Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 37 - 49 (1952).
44. LEBEROT, A. : Über die Nebennierenrinde. Klinik der inneren Sekretion, Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 266 - 390, (1947).

45. KIND, H. : Die Psychopathologie des Sheehan Syndroms und ihre Abgrenzung zur Anorexia nervosa. 5. Symposion der Dtsch. Ges. für Endokrinologie in Freiburg/Brsg. Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 18 - 22 (1958).
46. FIEDLER, J. und HENNING, H. D. : Hormone und Intersexualität. Aus: Die Intersexualität von C. OVERZIER. Thieme-Verlag, Stuttgart, 122, (1961).
47. BIRNICH, J. R. : Adrenogenitales Syndrom. Aus: Die Intersexualität von C. OVERZIER, Thieme-Verlag, Stuttgart, 253, (1961).
48. OVERZIER, C. : Pseudohermaphroditismus. Aus: Die Intersexualität. Thieme-Verlag, Stuttgart, 241, (1961).
49. NORTHAM, R. I. : Steroid hormones an Ageing. 5. Symposion der Dtsch. Ges. für Endokrinologie, Freiburg/Brsg., März 1957. Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 111, (1958).
50. VASSALE und GENERALI : Sur les effets de l'extirpation des glandes parathyreoides. Arch. ital. de biologie, (1896).
51. ERDHEIM, J. : Morphologische Studie über die Beziehung der Epitelkörperchen zum Kalkstoffwechsel. Zeitschrift Pathologie, Frankfurt, 7 : 175, (1911).
52. ERDHEIM, J. : Über die Dentinverkalkung im Nagezahn bei der Epitelkörperchentransplantation. Frankfurt. Zeitschr. Pathologie 7 : 295, (1911).
53. ASKANAZY, M. : Ostitis deformans ohne osteoides Gewebe. Arbeit path. anat. Inst. Tübingen, 4 : 398, (1903).

54. ERDHEIM, J. : Zit. Bauer, Th. Über das Verhalten der Epitelkörperchen bei der Osteomalacie. Frankfurt. Zeitschr. Pathologie, 7 : 231, (1911).
55. ALBRIGHT, F., BAUER, T., ROSS, M. und AUB, J. C. : Studies of calcium and phosphorus metabolism. The effect of the parathormon. J. cl. invest. 7 : 139, (1929).
56. UHRLINGER, E. : Pathogenese des primären und sekundären Hyperparathyreoidismus und der renalen Osteomalacie. Verhdlg. der dtsh. Ges. für innere Medizin, Sonderdruck (1956).
57. DALEMAGNE, : Reflections sur la biochemie de l'eau. Schweiz. Med. Wschr. 845, (1952).
58. WERNLY, M. : Parathyreoides. Klinik der Inneren Sekretion. Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 824, (1957).
59. SCHMIDT, M. B. : Rachitis und Osteomalacie. Aus: Handbuch der speziellen, pathologischen Anatomie und Histologie von HENKE, F. und LUBARSCHE, O. Band 9/1. Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 120 - 159, (1929).
60. COLLIP, J. B. : The extraction of parathyroid hormone which will prevent or control parathyroid tetany and which regulates the level of blood calcium. J. of biol. chem. 63 : 395, (1925).
61. REIFENSTEIN, E. C. : Steroidhormones and the ageing skeleton. 5. Symposium der dtsh. Ges. für Endokrinologie, Freiburg/Brs., März 1957. Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 161, (1958).
62. VISCHER, E., MEYSTRE, Ch. und WETTSTEIN, A. : Helvet. Chim. Acta, 38 : 1502, (1955).

63. BANSI, H. W. : Neue Ziele der Hormonbehandlung. Med. Klin. 54 : 673, (1959).
64. DESAULLES, P. A., KRÄHENBÜHL, Ch., SCHULER, W. und BEIN, H. J. : Etudes experimentales du Dianabol, un nouvel anabolisant. Schweiz. Med. Wschr. 89 : 50, 1313, (1959).
65. BAIGNEBÖCK, W. und BRUMMUND, W. : Zur Frage der anabolen Wirkung von Testosteronderivaten. Med. Welt, 22 : 1292, (1960).
66. SCHMÖGGER, R. : Die Therapie mit anabolen Steroiden beim Säugling und beim Kind. Med. Klin. 57 : 397, (1962).
67. PONTIGLIA, P. : Sperimentazione clinica di un nuovo derivato sintetico del testosterone ad azione anabolica. Minerva medica 51 : 23, (1960).
68. BRANCACCIO, A. : Studio clinico del 1-deidro 17 metil-testosterone. Minerva medica 51 : 980, (1960).
69. GUIDI, G. und SCARDIGLI, G. : Azione terapeutica ed effetto umorale di un nuovo anabolizzante per via orale. Minerva medica 51 : 996 (1960).
70. MARTINA, G. : Studio del ricambio proteico e dell'equilibrio elettrolitico nell'uomo durante il trattamento con 1-deidro-17- -metiltestosterone. Minerva medica, 51 : 980, (1960).
71. HAIMERSTEIN, J. und GANSAU, H. : Probleme der Hormontherapie des Mammacarcinoms. Berlin Med. 10 : 5, 103, (1959).
72. STEBER, G. Merck's Jahresbericht, 69, 30, (1956).

73. GILMANN, W. und JENEMANN, H. : Die Bestimmung geringer Phosphatgehalte in Gläsern. Glastechnische Ber. 26 : 341 (1953).
74. HEVESY, G. : Investigations on the exchange of phosphorus in the teeth using radioactive phosphorus indicator. Kopenhagen, 12, (1937).
75. KOLLER, S. : In Biochemisches Taschenbuch von H. M. RAUEN, Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg, Statistische Auswertungsmethoden, 1184, 1218, (1956).

An dieser Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. A.J. HATTEMER für die freundliche Überlassung des interessanten Themas, die Übernahme des Referats und die Unterstützung in Rat und Tat meinen herzlichen Dank aussprechen.

Herrn Prof. Dr. Dr. M. HERRMANN danke ich für die freundliche Übernahme des Korreferates und die mir gebotene Möglichkeit im Labor der Universitätsklinik für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten zu Mainz die experimentellen Untersuchungen durchführen zu können.

Herrn Oberarzt Privatdozent Dr. F. ROZEIK danke ich für die Einführung und Unterstützung bei der Durchführung des chemischen Teils der Arbeit.

Herrn Prof. Dr. Dr. KOLLER und seinem Assistenten, Herrn Dr. LANGE, möchte ich für die Beratung bei der statistischen Auswertung meinen herzlichen Dank aussprechen.

Lebenslauf

Am 1. Mai 1937 bin ich, als Ältester Sohn der Zahnärzte Aloys und Elisabeth LOEW, geborene Held, in Saarbrücken geboren. Ab Frühjahr 1943 besuchte ich die Volksschule in Hostenbach/Saar und ab Herbst 1948 das humanistische Gymnasium in St. Ingbert/Saar, wo ich im März 1957 die Reifeprüfung erfolgreich ablegte.

Im Sommersemester 1957 begann ich in Mainz das Studium der Zahnmedizin und Medizin. Nach bestandenen Physika, im Sommer 1959, studierte ich ein Semester in Freiburg. Im Sommer 1960 kam ich nach Mainz wieder zurück, wo ich die restlichen klinischen Semester absolvierte und im Frühjahr 1962 das zahnärztliche Staatsexamen mit Erfolg vor dem Prüfungsausschuss ablegte.

Für die freundliche Unterstützung bei der Versuchsdurchführung, die Bereitstellung von Dianabol und literarische Hinweise sei den Ciba-Werken und ganz besonders Herrn Dr. Theobald recht herzlich gedankt.

